



Biodistribution d'un agent de contraste iodé et impacts dosimétriques : étude pour la radiothérapie stéréotaxique par rayonnement synchrotron

Layal Obeid

► To cite this version:

Layal Obeid. Biodistribution d'un agent de contraste iodé et impacts dosimétriques : étude pour la radiothérapie stéréotaxique par rayonnement synchrotron. Biotechnologies. Université de Grenoble, 2014. Français. NNT : 2014GRENS029 . tel-01328805

HAL Id: tel-01328805

<https://theses.hal.science/tel-01328805>

Submitted on 8 Jun 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Biotechnologie, Instrumentation, Signal et imagerie pour la médecine, la biologie et l'environnement**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

Layal Obeid

Thèse dirigée par **Jean-François Adam**

préparée au sein de l'**Institut des Neurosciences de Grenoble**
et de l'**École Doctorale pour l'Ingénierie, la Santé, la Cognition et l'Environnement**

Biodistribution d'un agent de contraste iodé et impacts dosimétriques : étude pour la radiothérapie stéréotaxique par rayonnement synchrotron

Thèse soutenue publiquement le **16 décembre 2014**,
devant le jury composé de :

Jacques Balosso

Professeur des Universités/ Praticien hospitalier, UJF et CHU, Grenoble,
Président

David Sarrut

Directeur de Recherche, CNRS, Lyon, Rapporteur

Francis Verdun

Professeur associé, Université de Lausanne, Rapporteur

Mathieu Agelou

Ingénieur-chercheur, CEA, Saclay, Examineur

Grégory Delpon

Physicien Médical, ICO, Nantes, Examineur

Alexandre Krainik

Professeur des Universités/ Praticien hospitalier, UJF et CHU, Grenoble,
Examineur

Jean-François Adam

Maître de conférences, UJF, Grenoble, Directeur de thèse



"It always seems impossible until it's done."
Nelson Mandela (1918 – 2013)

قَدْ لَا يَبْلُغُ الْمَرْءُ الْفَجْرَ إِلَّا عَنْ طَرِيقِ اللَّيْلِ.
جُبْرَانْ خَلِيلْ جُبْرَانْ (١٩٣١-١٨٨٣)

À la mémoire de mon grand-père,

À mes parents,

À mon frère,

Remerciements

Me voici enfin arrivée au terme d'une longue aventure de plus de 3 ans, dont je réalise tout juste tout ce qu'elle a pu m'apporter. Lors de cette thèse, j'ai appris énormément de choses, tant sur la science que sur les relations humaines. Je dois cela à beaucoup de personnes. Je commence donc simplement par un grand MERCI à tous ceux qui ont contribué de loin ou de près à l'aboutissement de ce travail et à toutes les personnes qui m'ont soutenue pendant cette épreuve qui n'a pas toujours été facile.

Je remercie François Estève pour l'accueil dans l'équipe. Merci de ta sincérité et ta bienveillance tout au long de ce projet.

Ce manuscrit n'aurait pas vu le jour à temps sans l'aide précieuse d'Hélène Elleaume. Je te suis profondément reconnaissante pour tes conseils précieux et pour ton soutien, notamment lors de ces derniers mois. J'admire ta persévérance malgré les épreuves difficiles.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude à Francis Verdun et David Sarrut qui m'ont fait l'honneur d'être rapporteurs de mes travaux. Leurs commentaires et l'attention qu'ils ont portés à mon travail m'ont beaucoup touché.

J'adresse mes remerciements à Jacques Balosso, Mathieu Agelou, Gregory Delpon et Alexandre Krainik d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

Je remercie tous les membres de l'Institut des Neurosciences de Grenoble, du service de radiothérapie du CHU de Grenoble et de l'ESRF pour le travail d'équipe et la bonne humeur. Je pense particulièrement à Christian Nemoz, Emmanuel Brun, Anne-Marie Charvet, Alexandre Tessier, Thierry Brochard et Margaret Pras. Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous.

Je remercie également tous les post-docs, thésards et stagiaires qui ont défilé à travers les années et qui ont participé à la bonne ambiance du labo : Mathias, Mélanie, Coralie, Alexandre, Corentin, Loïc, Maïte, Loriane, Marine, Mathieu, Pauline, Paul, Ludovic, Giacomo, Blaž, Gaëtan, Laurie, Alexandra...

Merci Pierre pour m'avoir aidé à décoller au départ de ce projet. Merci Florence pour ta franchise et l'aide que tu m'as apportée. Merci Astrid et Julie pour avoir toujours été présentes et à l'écoute quand j'en avais le plus besoin. Merci pour toutes les discussions et les soirées passées ensemble. Votre amitié est le plus beau cadeau que j'emporte de cette épreuve! Merci Mattia pour tes bons thés et ta bonté! J'appréciais beaucoup ton insistance pour le "Tea time" et pour discuter de tout et de rien.

Je tiens à remercier le bureau de l'EDISCE ainsi que mes amis d'ELIPSCE pour l'accompagnement pendant les trois dernières années. Merci Bastien et Hessam pour votre écoute.

Je remercie chaleureusement l'équipe pédagogique de l'IUT d'Annecy avec qui j'ai eu le plaisir de travailler au cours de mon activité de monitorat. Merci de m'avoir fait confiance malgré la distance. J'ai une pensée particulière pour Fabien Krayzel. Merci pour ta gentillesse et ta sympathie. Je garde de bons souvenirs des longues préparations de TP d'électronique et des craquages des vendredis après-midi !

Je n'oublie pas mes nombreux étudiants qui ont contribué à mon épanouissement malgré l'épuisement en fin de semaine.

Mes tous derniers remerciements vont à toutes les personnes extérieures à ce travail mais tout autant importantes à mes yeux.

Merci à ma famille, mes parents, Samar et Hamad, et mon frère, Waël. Merci pour votre amour indéfectible et votre soutien inconditionnel. Merci d'avoir cru en moi, de m'avoir fait confiance et d'avoir accepté la distance très tôt... J'espère que cela en valait la peine !

Merci aussi à ma belle famille, Marie, Pierre et José, pour votre gentillesse, votre tendresse et affection.

Je remercie également mes amis qui m'ont accompagnée durant toutes ces années à Grenoble. Merci à Caterina, Pierre, Rachel, Virginie, Flo, Aymeric, Gaëtan, Matthieu et j'en oublie plein...

Enfin, merci à mon cher et tendre Fabien sans qui je n'aurais jamais eu le courage d'aller au bout de cette aventure. Merci de m'avoir écoutée et soutenue. Merci tout simplement d'être à mes côtés.

Table des matières

Remerciements	v
Table des matières	vii
Liste des acronymes et des abréviations	1
Introduction & problématique	5
I État de l’art	9
1 Gliomes et métastases cérébrales : imagerie et thérapies	11
1.1 Épidémiologie et classification des tumeurs cérébrales gliales	12
1.1.1 Incidence et pronostic des tumeurs cérébrales primitives	12
1.1.2 Classification des tumeurs cérébrales gliales	13
1.2 Épidémiologie et classification des métastases cérébrales	13
1.2.1 Épidémiologie et origines des tumeurs cérébrales secondaires	13
1.2.2 Classification des métastases intracrânielles	14
1.3 Mécanismes de développement et de croissance tumorale	14
1.3.1 Prolifération et néoangiogénèse tumorale	14
1.3.2 Processus de migration cellulaire et propagation de la maladie	15
1.3.3 Rupture de la barrière hémato-encéphalique	16
1.3.4 Perméabilité tumorale ou effet EPR (<i>Enhanced Permeability and Retention</i>) .	17
1.3.5 Modification des paramètres hémodynamiques : signature du cancer	17
1.4 Quel rôle pour l’imagerie de perfusion dans la prise en charge des tumeurs cérébrales ?	18
1.4.1 Imagerie de perfusion : Définition et méthodes de mesure	18
1.4.2 Que mesure-t-on ?	19
1.4.3 Potentiels de l’imagerie de perfusion	21
1.4.4 Approches et méthodes de mesures quantitatives	22

1.5	Traitements conventionnels des tumeurs et métastases cérébrales et leurs limites . . .	24
1.5.1	La chirurgie	24
1.5.2	La chimiothérapie	24
1.5.3	La radiothérapie	25
1.6	Vers de nouvelles pistes thérapeutiques	25
2	Le rayonnement synchrotron pour l'imagerie et la thérapie des tumeurs cérébrales	27
2.1	Le rayonnement synchrotron	28
2.1.1	Définition	28
2.1.2	Accélération des électrons	28
2.1.3	Production du rayonnement synchrotron	28
2.1.4	Spectre du rayonnement produit	30
2.1.5	Courant de la machine	31
2.2	La ligne biomédicale (ID17)	31
2.2.1	Présentation	31
2.2.2	Caractéristiques du faisceau (station expérimentale 2)	31
2.2.3	Monochromateur de tomographie et harmoniques	33
2.3	La tomodensitométrie quantitative par rayonnement synchrotron (SRCT)	34
2.3.1	Principe de la tomographie par rayons X	34
2.3.2	Demi-acquisition tomographique	35
2.3.3	Reconstruction par rétroprojection filtrée	36
2.3.4	Système de mobilisation du patient	38
2.3.5	Système de détection de ID17	38
2.3.6	Quantification de concentrations absolues par soustraction temporelle	39
2.4	La radiothérapie stéréotaxique par rayonnement synchrotron (SSRT)	40
2.4.1	Origines et principe de la SSRT	40
2.4.2	Potentiel pour la radiothérapie ?	41
2.4.3	Premier essai clinique	42
2.4.4	Vers un faisceau monochromatique	43
2.4.5	Études dosimétriques pour la SSRT	43
2.4.6	Utilisation clinique du faisceau synchrotron	45
II	Biodistribution d'un agent de contraste iodé dans des métastases cérébrales et mesures de perfusion associées	49
	Introduction	51

3	État de l'art de la prise de contraste et de l'imagerie de perfusion des tumeurs et métastases cérébrales	53
3.1	Prise de contraste des tumeurs cérébrales	55
3.1.1	Études de la cinétique du produit de contraste	55
3.1.2	Concentrations absolues de produit de contraste	61
3.2	Aspects techniques et pratiques de l'imagerie de perfusion cérébrale	62
3.2.1	Le modèle de Johnson & Wilson	62
3.2.2	Optimisations du protocole de perfusion scanner (CT)	65
3.2.3	Fonction d'entrée artérielle et corrections apportées	66
3.2.4	Modèles mathématiques de la fonction d'entrée artérielle	69
4	Méthodes expérimentales pour le suivi quantitatif d'un produit de contraste iodé	71
4.1	Protocole de recrutement des patients pour la SSRT	73
4.1.1	Critères de recrutement des patients	73
4.1.2	Système de contention	74
4.1.3	Produit de contraste iodé	75
4.1.4	Protocoles d'imagerie et d'injection du produit de contraste	76
4.1.5	Injecteurs et cathéters	78
4.2	Allergie à l'iode et néphrotoxicité	78
4.3	Dose au patient : Définition de l'index de dose de scanographie et méthode de mesure	79
4.4	Étalonnage du scanner, unités Hounsfield <i>versus</i> concentrations d'iode	81
4.4.1	Analyse des courbes d'étalonnage	83
4.4.2	Ajustement des courbes d'étalonnage	85
4.4.3	Niveau de bruit des images scanner	86
4.5	Analyse de la bio-distribution d'iode dans des métastases cérébrales	86
4.5.1	Recalage rigide des images	86
4.5.2	Méthode de définition des régions d'intérêt	87
4.5.3	Cartes d'iode quantitatives et mesures de concentrations	88
4.5.4	Critère de stabilité de l'iode au cours du temps	88
4.5.5	Modélisation de la décroissance d'iode en fonction du temps	89
4.6	Calcul des cartes paramétriques de la perfusion cérébrale	89
4.7	Corrélation des concentrations d'iode et des paramètres de perfusion	91
4.7.1	Approche volumique globale	91
4.7.2	Approche par macro-pixels	92
4.7.3	Méthodes statistiques	92
4.8	Modélisation de la prise de contraste tumorale	92
4.8.1	Extraction des données	94
4.8.2	Premiers tests de convolution	94

4.8.3	Extrapolation de l'IRF	95
4.8.4	Modélisation de la courbe artérielle (seconde injection)	95
4.8.5	Évaluation de l'accord entre les courbes tumorales modélisées et mesurées . . .	96
5	Caractérisation de la bio-distribution d'iode sous forme d'agent de contraste chez des patients porteurs de métastases cérébrales : résultats et discussion	99
5.1	Biodistribution de l'iode dans des métastases cérébrales	100
5.1.1	Cinétique de l'iode dans le cerveau	100
5.1.2	Concentrations d'iode dans la métastase	102
5.1.3	Stabilité du produit de contraste iodé dans le temps	103
5.1.4	Extrapolation de la décroissance d'iode en fonction du temps	105
5.2	Mesure des paramètres de la perfusion cérébrale	107
5.3	Concentrations d'iode et paramètres hémodynamiques, sont-ils corrélés ?	109
5.3.1	Corrélation linéaire	110
5.3.2	Modèle mono-exponentiel asymptotique	110
5.4	Pour aller plus loin...	111
5.5	Discussion	115
5.6	Conclusion	120
6	Modélisation de la concentration temporelle d'iode dans une métastase cérébrale : résultats et discussion	121
6.1	Importance de l'extrapolation de la réponse impulsionnelle (IRF)	122
6.2	Ajustement de la courbe d'entrée artérielle	122
6.3	Comparaison des courbes tumorales modélisées et mesurées	127
6.4	Discussion	132
6.5	Conclusion	134
III	Reproductibilité de la prise de contraste dans des métastases cérébrales et impacts dosimétriques en SSRT	135
	Introduction	137
7	Outils d'assurance qualité en imagerie tomodensitométrie	139
7.1	Paramètres d'acquisition des images	140
7.1.1	Paramètres d'acquisition au scanner conventionnel du CHU	140
7.1.2	Paramètres d'acquisition de la tomodensitométrie synchrotron (SRCT) à l'ESRF	140
7.2	Fantôme CTDI et mesure de la dose au patient	141
7.3	Fantôme des densités électroniques de référence	142
7.3.1	Estimation des taux d'harmoniques	142

7.3.2	Exactitude et linéarité des nombres CT	143
7.4	Fantôme de concentrations d'iode	144
7.5	Fantôme Catphan [®] 504	145
7.5.1	Conformité spatiale : Géométrie et dimensions	145
7.5.2	Bruit	146
7.5.3	Uniformité	150
7.5.4	Résolution spatiale	150
7.5.5	Épaisseur de coupe	151
7.5.6	Résolution à bas contraste	152
7.5.7	Exactitude et linéarité des nombres CT	153
7.6	Fantôme du constructeur <i>General Electrics (GE)</i>	153
8	Évaluation des performances du tomodensitomètre synchrotron et comparaison avec un scanner conventionnel.	155
8.1	Détermination de l'énergie effective du faisceau synchrotron	157
8.2	Validation de l'exactitude et de la linéarité des nombres CT	158
8.2.1	Exactitude des nombres CT	158
8.2.2	Linéarité des nombres CT	161
8.3	Courbes de calibration en iode	162
8.4	Vérification de la conformité spatiale, la géométrie et les dimensions	164
8.5	Mesures du bruit	164
8.6	Tests d'uniformité	166
8.7	Résolution spatiale	166
8.7.1	Résolution qualitative	166
8.7.2	Résolution spatiale dans l'espace de Fourier	167
8.8	Exactitude de l'épaisseur de coupe	169
8.9	Résolution à bas contraste	169
8.10	Conclusion	171
9	Acquisitions et méthodes d'analyses pour l'étude de la reproductibilité de prise de contraste des métastases cérébrales	173
9.1	Paramètres d'acquisition des images patients	174
9.2	Méthodes d'analyse des images cinétiques	177
9.2.1	Recalage et interpolations spatiales	177
9.2.2	Importation des contours et définition des régions d'intérêt	179
9.2.3	Suivi cinétique des concentrations d'iode moyennes	181
9.2.4	Interpolation temporelle des données	182
9.3	Méthodes d'analyse des images volumiques	183

9.3.1	Recalage rigide en 3D	183
9.3.2	Importation des contours	184
9.3.3	Diagramme en barres pour la comparaison des concentrations	184
9.3.4	Cartes de différences de concentrations et histogrammes associés	185
10	Reproductibilité de la prise de contraste des métastases cérébrales : résultats et discussion	187
10.1	Suivi temporel de la cinétique du produit de contraste iodé	189
10.1.1	Premier patient	189
10.1.2	Deuxième patient	198
10.1.3	Troisième patient	204
10.2	Suivi spatial des concentrations d'iode	211
10.2.1	Premier patient	211
10.2.2	Deuxième patient	215
10.2.3	Troisième patient	216
10.3	Discussion et conclusion	220
11	Performances dosimétriques de la radiothérapie stéréotaxique par rayonnement synchrotron	223
11.1	Introduction	224
11.2	Définition des volumes	224
11.3	Prescription et contraintes de dose	225
11.4	Algorithmes de calcul de dose	226
11.5	Balistiques de traitements	227
11.6	Outils de comparaisons dosimétriques	227
11.6.1	Histogrammes Dose-Volume	227
11.6.2	Indices de comparaison dosimétrique	227
11.7	Résultats de la première partie de l'étude	229
11.7.1	Distributions de dose	229
11.7.2	Doses aux volumes cibles	230
11.7.3	Indices de comparaison dosimétrique	230
11.7.4	Doses aux organes à risque	232
11.7.5	Conclusion	236
11.8	Résultats de la deuxième partie de l'étude	236
11.8.1	Distributions de dose	236
11.8.2	Doses aux volumes cibles	236
11.8.3	Indices de comparaison dosimétrique	238
11.8.4	Doses aux organes à risque	239

11.9 Discussion	242
11.10 Conclusion	244
12 Planification de traitements et outils de comparaisons dosimétrique pour l'étude de reproductibilité	245
12.1 Importation des images CT dans le TPS	246
12.2 Recalage rigide en 3D des images volumiques	247
12.3 Définition des volumes	247
12.4 Prescription et contraintes de dose	247
12.5 Positionnement des faisceaux et définition des formes de champ	247
12.6 Paramètres du calcul dosimétrique	248
12.7 Méthodes et critères de comparaison dosimétriques	248
12.7.1 Cartes des différences de matériaux	248
12.7.2 Histogrammes Dose-Volume	248
12.7.3 Indices de comparaison dosimétrique	248
12.7.4 Cartes et histogrammes des différences de distribution de dose	248
12.7.5 Critère de l'indice Gamma	249
13 Impacts dosimétriques des variations de la prise de contraste des métastases : résultats et discussion	251
13.1 Cartographies des différences d'iode	252
13.2 Distributions de dose	252
13.3 Histogrammes Dose-Volume	252
13.4 Doses aux volumes cibles	256
13.5 Caractéristiques de l'isodose 50	257
13.6 Caractéristiques de l'isodose 70	258
13.7 Indices de comparaisons dosimétriques	258
13.8 Doses aux organes à risques	259
13.9 Cartographies et histogrammes des différences de dose	260
13.10 Indice γ	264
13.11 Conclusion	265
Conclusion générale & perspectives	267
Annexes	271
A Article : Absolute perfusion measurements and associated iodinated contrast agent time course in brain metastasis : a study for contrast-enhanced radiothe-	

rapy	273
B Modélisation de la prise de contraste d'une métastase cérébrale (graphes supplémentaires)	283
B.1 Ajustement des courbes de concentrations artérielles et courbes tumorales associées .	284
C Reproductibilité de la prise de contraste en iode : histogrammes des différences de concentrations d'iode à l'isocentre	291
D Reproductibilité de la prise de contraste en iode : histogrammes des différences de concentration d'iode (suite)	295
E Choix de balistiques et distributions de dose des comparaisons dosimétriques	299
E.1 Première partie de l'étude	300
E.2 Deuxième partie de l'étude	301
F Publications et communications	305
 Bibliographie	 307
 Table des figures	 335
 Liste des tableaux	 351

Liste des acronymes et des abréviations

2D	Bi-dimensionnel
3D	Tri-dimensionnel
AAPM	American Association of Physics in Medecine
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AEC	Automatic Exposure Control ou contrôle automatique de l'exposition
AIF	Arterial Input Function ou courbe d'entrée artérielle
BHE	Barrière Hémato-Encéphalique
BNCT	Boron Neutron Capture Therapy ou thérapie par capture de neutrons
CBF	Cerebral Blood Flow ou débit sanguin cérébral
CBV	Cerebral Blood Volume ou volume sanguin cérébral
CED	Convection-Enhanced Delivery
CH	Centre Hospitalier
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNR	Contrast to noise ratio ou rapport contraste sur bruit
CT	Computed Tomography ou tomodensitométrie
CTDI	Computed Tomography Dose Index ou index de dose de scanographie
DEF	Dose Enhancement Factor ou facteur d'augmentation de dose
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DTA	Distance To Agreement
EEG	Électro-EncéphaloGraphie
EPR	Enhanced Permeability and Retention
ESRF	European Synchrotron Radiation Facility ou installation européenne de rayonnement synchrotron
FWHM	Full Width at Half Maximum ou largeur à mi-hauteur
GIN	Grenoble Institut des Neurosciences
GPA	Graded Prognostic Assessment

GTV	Gross Tumor Volume ou volume tumoral macroscopique
HDV	Histogramme Dose-Volume
HSRT	Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy ou radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée
IC	Indice de Couverture
ICo	Indice de Conformation
ICoT	Indice de Conformation Tumoral
ICoTS	Indice de Conformation des Tissus Sains
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
ID	Insertion Device ou élément d'insertion
IH	Indice d'Homogénéité
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IPEM	Institute of Physics and Engineering in Medicine
IRF	Impulse residue function ou fonction de réponse impulsionnelle
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LDPE	Low-Density PolyEthylene
LINAC	LINEar ACcelerator ou accélérateur linéaire
MAG	MAGnification factor ou facteur d'agrandissement
MRT	Micorbeam Radiation Therapy ou radiothérapie par microfaisceaux
MSE	Mean Squared Error ou moyenne des écarts quadratiques
MTF	Modulation Transfer Function ou fonction de transfert de modulation
MTT	Mean Transit Time ou temps de transit moyen
NCT	Nombre CT
NIST	National Institute of Standards and Technology
OAR	Organe A risque
PBC	Pencil Beam Convolution
PDL	Produit Dose-Longueur
PMMA	Poly Methyl MethAcrylate ou polyméthacrylate de méthyle
PMP	PolyMethylPentene
PS	Permeability-Surface product ou produit perméabilité-surface
PTV	Planning Target Volume ou volume cible planifié
RC3D	Radiothérapie Conformationnelle 3D
RCMI	Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité

LISTE DES ACRONYMES ET DES ABRÉVIATIONS

RDM	Relative Difference Measure
RMS	Root Mean Square ou différence quadratique moyenne normalisée
ROI	Region Of Interest ou région d'intérêt
RPF	RétroProjection Filtrée
RS	Rayonnement Synchrotron
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography ou tomographie par émission monophotonique
SRCT	Synchrotron Radiation Computed Tomography ou tomographie quantitative par rayonnement synchrotron
SRS	Stereotactic RadioSurgery ou radiochirurgie en conditions stéréotaxiques
SSRT	Stereotactic Synchrotron Radiation Therapy ou radiothérapie stéréotaxique par rayonnement synchrotron
STEREO	Radiothérapie conformationnelle en conditions stéréotaxiques
TEP	Tomographie par Émission de Positons
TERMA	Total Energy Released per Mass
TPS	Treatment Planning System ou Système de Planification de Traitement
UH	Unité Hounsfield ou nombre CT
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VTF	Vascular Transport Function ou fonction de transport vasculaire
WBRT	Whole-Brain Radiation Therapy ou irradiation cérébrale totale

LISTE DES ACRONYMES ET DES ABRÉVIATIONS

Introduction générale & problématique

Plus d'un décès sur dix résulte d'un cancer selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), ce qui en fait une cause majeure de mortalité au niveau mondial. De nombreuses recherches ont été menées, visant à améliorer le traitement de cette maladie, tant sur le plan curatif que palliatif, mais également à améliorer la qualité de vie du patient [Taph 10]. Les progrès ont été considérables, néanmoins, certains types de cancers, et en particulier les tumeurs cérébrales et du système nerveux central, demeurent encore difficilement curables, et leur traitement est essentiellement palliatif.

En particulier, les tumeurs cérébrales primitives et les tumeurs du système nerveux central sont à l'heure actuelle un problème de santé publique majeur. En effet, malgré une incidence faible (20 cas pour 100 000 personnes adultes aux États-Unis [Dole 12]), le gliome malin est le type de tumeurs intracrâniennes primitives malignes le plus fréquent chez l'homme adulte (80% des incidences [John 13]) avec une médiane de survie de 12 à 15 mois pour les tumeurs de plus haut grade : les glioblastomes [Wen 08].

D'un autre côté, les métastases cérébrales sont une des complications neurologiques les plus communes du cancer. Leur incidence a été estimée à 9-17% selon diverses études chez des patients atteints de cancer [Naya 12, John 13, Stel 13]. Cette incidence est prévue à la hausse en raison d'un diagnostic plus précoce grâce à l'imagerie et d'un meilleur contrôle de la maladie primitive. Les cancers du poumon et du sein, ainsi que le mélanome, sont à l'origine de la plupart des métastases du système nerveux central (80% des cancers, tous types confondus) [Naya 12, John 13].

Actuellement, les limites des différentes techniques de traitement ne permettent pas la guérison définitive des tumeurs cérébrales. En effet, du fait du caractère infiltrant des cellules cancéreuses et de leur localisation souvent proche de zones fonctionnelles sensibles, la chirurgie ne permet pas toujours leur résection complète [Stein 96].

D'autre part, le réseau vasculaire du cerveau possède une barrière physiologique, nommée la barrière hémato-encéphalique, qui constitue un filtre très sélectif des agents pathogènes, des toxines et des hormones circulant dans le sang. Malgré le fait que cette barrière soit partiellement rompue dans les vaisseaux de la tumeur [Carm 00b], sa présence réduit considérablement la diffusion des drogues dans la tumeur, limitant ainsi la vectorisation et l'acheminement d'agents chimio-thérapeutiques et anti-angiogéniques par voie systémique. L'efficacité de la chimiothérapie se trouve donc réduite.

Un des actuels piliers du traitement des gliomes malins est la radiothérapie externe. L'objectif principal de ce traitement est de délivrer une dose curative aux cellules cancéreuses sans dépasser la tolérance du tissu sain et des organes à risques environnants [Emam 91, Flic 92]. Les fortes doses utilisées en clinique (60 *Gy* délivrés en fractions de 1,8 à 2 *Gy* quotidiennement [Wen 08] pour les gliomes et 33 *Gy* délivrés en 3 fractions de 11 *Gy* pour les métastases traitées par radiothérapie stéréotaxique) rendent cet objectif difficile à atteindre et causent souvent des dommages transitoires ou irréversibles au tissu sain environnant [Flic 92, Mila 11, Emam 13]. De plus, la radiothérapie ex-

terne seule ne semble pas être suffisante : 90% des tumeurs cérébrales récidivent au site d'origine suite à une radiothérapie standard [Hoch 80].

Le traitement standard actuel des glioblastomes consiste tout d'abord en une résection chirurgicale de la masse tumorale, si cela est possible, suivie d'une radiothérapie et d'une chimiothérapie concomitante et adjuvante (Témzolomide) [Stup 09].

Aujourd'hui, malgré un effort de recherches pré-cliniques et cliniques très actif, aucune de ces options thérapeutiques n'est réellement curative et leur application conserve un but principalement palliatif.

Plusieurs techniques innovantes et prometteuses ont été proposées durant la dernière décennie pour dépasser les limitations de la radiothérapie classique et générer des distributions de dose très localisées produisant ainsi un effet différentiel accru entre la tumeur et le tissu sain environnant. Parmi ces techniques, figurent la radio-chirurgie stéréotaxique [Hala 13], la radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques, la thérapie par capture neutronique du Bore ou "Boron Neutron Capture Therapy" (BNCT) [Bart 05] et la radiothérapie renforcée par effet photoélectrique [Rose 99].

Les fondements de la radiothérapie renforcée par effet photoélectrique découlent directement des travaux de Norman *et al.* dans les années 80, qui ont montré que l'utilisation d'agents de contraste iodés lors des angiographies cardiaques induit des effets délétères sur les cellules du sang ainsi que des aberrations chromosomiques [Adam 77, Norm 78a, Coch 80, Coch 82]. Cette toxicité résulte d'une augmentation de la section efficace des atomes lourds d'iode par effet photoélectrique lors d'une irradiation à basse énergie ($< 120 \text{ keV}$) [Call 79].

Il a paru rapidement intéressant d'utiliser cet effet dans des applications thérapeutiques sur des tumeurs cérébrales, d'autant plus que la rupture localisée de la barrière hémato-encéphalique, inhérente à ce type de pathologie, permet l'accumulation spécifique des produits de contraste dans la tumeur [Carm 00b].

Des essais précliniques ont été réalisés sur des tumeurs implantées chez le lapin [Iwam 87] et sur des tumeurs spontanées du chien [Norm 97]. Un essai clinique a été réalisé chez l'homme pour démontrer la faisabilité de la technique et ce en toute sécurité [Rose 99]. Durant ces essais, une source polychromatique de rayons-X avait été utilisée.

Cependant, des simulations Monte Carlo ont montré que l'utilisation d'un faisceau monochromatique permettrait d'optimiser la dose à la tumeur et de supprimer le problème de durcissement du faisceau qui augmente la dose à l'os [Solb 92, Mesa 99]. Cette dernière constatation fait du rayonnement synchrotron un outil de prédilection pour ce type de radiothérapie.

C'est sur cette base que fut développée la radiothérapie stéréotaxique par rayonnement synchrotron, ou Stereotactic Synchrotron Radiation Therapy (SSRT). Pour ce faire, l'équipe Rayonnement Synchrotron et Recherche Médicale de l'Institut des Neurosciences de Grenoble a utilisé la ligne biomédicale de l'ESRF (European Synchrotron Radiation Facility) durant la dernière décennie [Adam 08, Dema 10, Reni 08].

Cette ligne de lumière possède des caractéristiques intéressantes pour la radiothérapie, telles que sa faible divergence et son flux intense, permettant ainsi de sélectionner un faisceau monochromatique dans une gamme d'énergie entre 25 et 100 keV [Elle 99]. De cette façon, l'effet différentiel recherché et la radioprotection de l'os du crâne sont tous deux optimisés.

Les résultats de la SSRT se sont avérés satisfaisants, comme l'ont montré divers travaux de recherche

dans le domaine de la radiobiologie [Cord 04, Joub 05], celui de la dosimétrie [Boud 04, Boud 05, Prez 09, Edou 10], ainsi que des études *in vivo* [Adam 03, Bist 04, Adam 06].

Ce travail de thèse se base sur les essais cliniques de phase I/II chez l'homme menés depuis l'été 2012 à l'ESRF, et qui ont pour but de montrer la faisabilité ainsi que la non toxicité de la technique pour des sujets humains. Les cibles de cet essai sont des métastases cérébrales de diamètre macroscopique inférieur à 3 cm, et provenant de tout type de cancer primitif. L'élément lourd injecté en intraveineux est l'iode ($Z = 53$) sous forme d'agent de contraste (Ioméron[®] 400, [I] = 400 mg/mL). Une fraction de 5 Gy est délivrée par dix incidences coplanaires au maximum, avec un faisceau monochromatique d'énergie égale à 80 keV. Un complément de dose, qui est administré au CHU de Grenoble, est constitué d'une fraction de 6 Gy le lendemain, suivie de deux fractions de 11 Gy à deux jours d'intervalle, ainsi qu'une irradiation cérébrale totale de 36 Gy en 18 fractions si besoin est.

Plusieurs paramètres déterminent l'efficacité de la SSRT : le choix de l'élément lourd, sa concentration dans la tumeur, ses distributions macroscopique et microscopique, sa dynamique au cours du temps, l'énergie du faisceau utilisée, le nombre et l'incidence des irradiations [Edou 10]. Plusieurs de ces paramètres ont été analysés avant le début des essais cliniques.

L'agent de contraste iodé a été choisi pour les premiers tests de la SSRT pour son utilisation fréquente en clinique dans de nombreux examens d'imagerie, pour la connaissance et maîtrise de ses effets secondaires ainsi que pour son faible coût.

Des travaux d'optimisation ont ensuite montré que la planification de huit à dix faisceaux pondérés de 80 keV est un bon compromis entre l'obtention d'un facteur d'augmentation de dose satisfaisant et la minimisation de la dose à l'os, quand il s'agit d'utiliser l'iode comme élément lourd [Boud 05, Boud 06, Prez 09, Edou 10].

Un système de planification de traitement (ISOgray[®], Dosisoft, Cachan, France) permettant d'intégrer ces paramètres, et basé sur un calcul Monte Carlo, a été développé, adapté à la SSRT, et validé par Vautrin *et al.* [Vaut 11].

Les paramètres restant inexplorés et dont dépend l'efficacité de la SSRT sont les concentrations du produit de contraste iodé atteintes dans la tumeur, qui sont déterminées par la prise de contraste, ainsi que leur stabilité au cours du temps et leur reproductibilité chez le même patient.

En effet, la dose déposée dans la tumeur est directement liée à la bio-distribution du produit de contraste iodé. Il a été démontré que 1 mg/mL d'iode dans la tumeur augmente la dose déposée localement d'un facteur de 10% [Edou 10]. Les concentrations d'iode doivent donc rester suffisantes et stables au cours d'une irradiation [Norm 78b].

De plus, la biodistribution de l'iode doit être reproductible entre le jour du recrutement du patient et le jour du traitement afin de minimiser les erreurs dosimétriques. En effet, la planification du plan de traitement du patient est basée sur des données provenant du jour de recrutement, une dizaine de jours plus tôt. Tout écart de ces données avec celles du jour du traitement peut induire des erreurs dosimétriques.

Peu de données existent dans la littérature sur la prise de contraste des métastases cérébrales chez l'homme.

Pour la suite du déroulement des essais cliniques, une étude quantitative approfondie de l'évolution de la bio-distribution de l'iode au cours du temps semble être une nécessité. De plus, les

performances dosimétriques de la SSRT doivent être démontrées chez l'homme. Ces problématiques constituent le cœur de cette thèse.

L'objectif principal de ce travail est donc de quantifier les concentrations d'iode dans des métastases cérébrales de sujets humains, et d'étudier l'impact de ces quantités et de leurs variations au cours du temps sur l'efficacité de la SSRT.

Dans un premier temps, une méthodologie d'analyse expérimentale et une modélisation théorique de la bio-distribution d'iode dans des métastases cérébrales, suite à une injection du produit de contraste iodé par voie veineuse, ont été développées. Dans cette optique, un protocole d'inclusion et d'imagerie de suivi des patients a été mis en place. Grâce à ce protocole, nous avons étudié les concentrations d'iode, leur homogénéité ainsi que leur variation pendant les irradiations. Nous avons aussi cherché une corrélation statistique et un modèle mathématique de la relation entre les concentrations d'iode et les paramètres clés de la perfusion cérébrale, dans le but de prédire les concentrations d'iode chez chaque patient et de réduire la durée du protocole de suivi.

La deuxième partie de l'étude a été consacrée à l'analyse de la reproductibilité des concentrations d'iode, mesurées chez les trois premiers patients traités en SSRT, entre le jour du recrutement (imagerie CT au CHU) et le jour du traitement (tomodensitométrie synchrotron à l'ESRF).

Pour se faire, nous avons d'abord évalué les performances du tomodensitomètre synchrotron et du scanner conventionnel, afin de connaître les avantages et les limitations de chacun de ces deux systèmes d'imagerie utilisés pour acquérir les données nécessaires aux analyses.

La reproductibilité de la prise de contraste et la dispersion des concentrations d'iode ont été ensuite caractérisées spatialement (2D et 3D) et temporellement. Les impacts dosimétriques des écarts et des variations temporelles de ces concentrations d'iode, ont été analysés en comparant des plans de traitement en SSRT sur des vrais patients.

Une étape intermédiaire a consisté en une comparaison dosimétrique entre la radiothérapie stéréotaxique par rayonnement synchrotron en présence et en absence d'iode, la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle, la radiothérapie par modulation d'intensité et la radiothérapie en conditions stéréotaxiques. Le but de cette partie du travail était de mettre en évidence l'apport du produit de contraste pour l'efficacité de la SSRT et de démontrer que la SSRT présente des performances dosimétriques au moins équivalentes à une des techniques conventionnelles.

Première partie

État de l'art

Chapitre 1

Gliomes et métastases cérébrales : imagerie et thérapies

Sommaire

1.1	Épidémiologie et classification des tumeurs cérébrales gliales	12
1.1.1	Incidence et pronostic des tumeurs cérébrales primitives	12
1.1.2	Classification des tumeurs cérébrales gliales	13
1.2	Épidémiologie et classification des métastases cérébrales	13
1.2.1	Épidémiologie et origines des tumeurs cérébrales secondaires	13
1.2.2	Classification des métastases intracrânielles	14
1.3	Mécanismes de développement et de croissance tumorale	14
1.3.1	Prolifération et néoangiogénèse tumorale	14
1.3.2	Processus de migration cellulaire et propagation de la maladie	15
1.3.3	Rupture de la barrière hémato-encéphalique	16
1.3.4	Perméabilité tumorale ou effet EPR (<i>Enhanced Permeability and Retention</i>)	17
1.3.5	Modification des paramètres hémodynamiques : signature du cancer	17
1.4	Quel rôle pour l'imagerie de perfusion dans la prise en charge des tumeurs cérébrales ?	18
1.4.1	Imagerie de perfusion : Définition et méthodes de mesure	18
1.4.2	Que mesure-t-on ?	19
1.4.3	Potentiels de l'imagerie de perfusion	21
1.4.4	Approches et méthodes de mesures quantitatives	22
1.5	Traitements conventionnels des tumeurs et métastases cérébrales et leurs limites	24
1.5.1	La chirurgie	24
1.5.2	La chimiothérapie	24
1.5.3	La radiothérapie	25
1.6	Vers de nouvelles pistes thérapeutiques	25

L'équipe "Rayonnement Synchrotron et Recherche Médicale" de l'institut des neurosciences de Grenoble, dans laquelle ce travail de doctorat a eu lieu, s'intéresse depuis plusieurs années au traitement des gliomes de haut grade. Ces tumeurs cérébrales sont très agressives et présentent un pronostic pessimiste, malgré les nombreux efforts et les travaux de recherche à ce sujet. Aucun traitement définitif pour ce type de tumeurs n'existe à ce jour, et l'espérance de ces patients porteurs est d'environ 15 mois après diagnostic.

Ce travail de thèse s'inscrit dans le cadre des premiers essais cliniques de la radiothérapie par rayonnement synchrotron. Dans un premier temps, nous nous concentrons pour démontrer la faisabilité et la sécurité de cette technique sur les métastases cérébrales.

Ce premier chapitre vise à présenter brièvement les caractéristiques des gliomes et des métastases cérébrales (incidence, caractéristiques), leurs mécanismes de développement et les traitements actuellement disponibles pour ces deux pathologies. Nous présentons les changements des paramètres hémodynamiques par ces maladies et le rôle de l'imagerie de perfusion dans la classification, la prédiction et le suivi du traitement. Un paragraphe sera consacré à résumer les outils et les méthodologies de mesures quantitatives pour caractériser les tumeurs.

1.1 Épidémiologie et classification des tumeurs cérébrales gliales

1.1.1 Incidence et pronostic des tumeurs cérébrales primitives

Les tumeurs cérébrales sont rares en comparaison des autres types de cancers (prostate, sein, poumons ...). Cependant, elles constituent une des dix causes principales de mortalité et d'invalidité par cancer [Coun 98] avec une incidence moyenne allant de 10 à 27 cas par 100 000 habitants environ selon les études [Bond 08, Dole 12, John 13]. Chez les enfants, les tumeurs cérébrales primaires sont les tumeurs solides les plus fréquentes et la seconde cause de mortalité de cancer après la leucémie [John 13].

Les gliomes malins, en particulier, représentent 1 à 2% environ des cancers diagnostiqués chez l'adulte et sont le type de tumeurs intracrâniennes le plus fréquent chez l'adulte avec 70 à 80% des incidences [John 13] et une médiane de survie de 12 à 15 mois pour les glioblastomes, forme la plus agressive des gliomes malins [Wen 08]. La population masculine est plus touchée que les femmes avec une incidence 40% supérieure [CBTR 08]. L'incidence des gliomes augmente avec l'âge : l'âge médian de diagnostic des glioblastomes est de 64 ans [Fish 07, CBTR 08]. Finalement, 5% des patients porteurs de gliomes malins ont des antécédents dans leur famille [Wen 08].

L'incidence de ces tumeurs a augmenté dans les deux dernières décennies et elle est prévue vers la hausse avec les nouveaux systèmes d'imagerie sophistiqués, permettant un diagnostic précoce. Aucun lien n'a pu être établi entre l'incidence des tumeurs cérébrales et les conditions environnementales [Coun 98].

Les gliomes malins sont des tumeurs invasives dérivées à partir des cellules gliales¹. Ils se développent principalement dans la matière blanche ou dans la matière grise profonde du cerveau et sont souvent localisés dans les lobes frontal et temporal [Fish 07]. De plus, ils sont caractérisés par l'importante capacité de migration des cellules cancéreuses qui les composent, leur forte prolifération, leur croissance diffuse et leur hétérogénéité d'un point de vue histologique puisqu'ils se composent

1. cellules du système nerveux dont la principale fonction est de soutenir et protéger le système nerveux central

de cellules tumorales, d'œdèmes et de nécroses. Ces dernières propriétés ainsi que leur localisation les rendent résistantes à l'ensemble des traitements disponibles actuellement.

1.1.2 Classification des tumeurs cérébrales gliales

La classification des tumeurs cérébrales a été initiée en 1956 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour mieux adapter les traitements au stade de développement et à la malignité (grade) des tumeurs. Cette classification se base sur des critères histologiques et immunohistochimiques et fait appel à des méthodes invasives. En effet, une biopsie prélevée dans la tumeur est analysée en utilisant quatre paramètres principaux : l'atypie nucléaire des cellules, le nombre de mitoses, la prolifération de néo-vaisseaux et la présence de nécrose. De nombreux systèmes de classification ont été développés depuis mais celui de l'OMS reste le plus répandu.

La malignité de la lésion est classée de I à IV, IV étant le grade le plus malin [Loui 07]. Les gliomes bien délimités peuvent être soignés par résection chirurgicale quand leur localisation le permet (grade I et II). Ils sont souvent bénins [Hoff 80]. En revanche, les gliomes diffus et infiltrants sont difficilement résécables par chirurgie (grade III et IV). Les astrocytomes anaplasiques (III) et les glioblastomes (IV) sont les plus communs. L'occurrence des glioblastomes est quatre fois supérieure à celle des astrocytomes anaplasiques.

En pratique, la classification par biopsie n'est pas toujours simple. Cette méthode invasive présente plusieurs limites telles que les erreurs d'échantillonnage, la variation inter-observateurs, la limitation de l'utilisation de divers bio-marqueurs nécessaires du fait de l'hétérogénéité et la faible masse de l'échantillon. Ces facteurs peuvent conduire à une classification inexacte des gliomes. L'imagerie de perfusion a été proposée dernièrement pour classer les tumeurs de façon non invasive, en interprétant les paramètres hémodynamiques extraits des images scanner (*Computed Tomography*, CT) ou des images obtenues par imagerie par résonance magnétique (IRM) directement. Les premiers résultats obtenus pour cette application de l'imagerie de perfusion sont très prometteurs [Cao 06b, Menu 06, Youn 07a, Dher 10, Cao 11, Jain 11].

1.2 Épidémiologie et classification des métastases cérébrales

1.2.1 Épidémiologie et origines des tumeurs cérébrales secondaires

Les métastases cérébrales sont l'une des complications les plus répandues du cancer [Naya 12]. Le taux d'incidence des métastases cérébrales est difficile à estimer [Stel 13]. En effet, toutes les études sur l'incidence de ces tumeurs ont des limitations méthodologiques (population, hôpitaux, étude d'autopsie) qui résultent en une perte de sensibilité et de spécificité, et une inexactitude lors de la collection des données. Une incidence approximative chez des patients atteints de cancer est de l'ordre de 9-17% selon les études [Naya 12, John 13]. La population masculine est plus touchée ce qui est dû à une plus haute incidence du cancer du poumon chez l'homme [Walk 85]. Cette incidence des métastases cérébrales est sous-estimée. Nayak *et al.* rapportent que cela est dû au fait qu'une grande partie des patients ayant des troubles neurologiques ne subissent pas d'autopsie à cause des erreurs de diagnostics cérébrovasculaires [Naya 12]. Une hausse de cette incidence est prévue avec la disponibilité de nouvelles technologies d'imagerie et l'amélioration des options thérapeutiques qui prolongent la durée de vie des patients sans pour autant contrôler la prolifération

tumorale.

Les cancers de poumon, du sein et le mélanome malin sont les plus susceptibles de provoquer des métastases cérébrales et comptent pour 67-80% des cas [Naya 12, John 13] : 30-60% des cas de cancers du poumon, 5-15% pour le sein et 10% pour le mélanome de grade I à III [Stel 13]. Dans 80% des cas, ces cancers secondaires se développent dans les régions supra-tentorielles dans les matières grise et blanche. La moyenne de survie des patients porteurs de métastases cérébrales est inférieure à 6 mois [Lang 64, Orde 68]. Elle dépend du nombre et de la localisation des métastases. Finalement, malgré les avancées en imagerie médicale, 2 à 15% des patients avec des métastases cérébrales présentent un site primaire de cancer inconnu et non diagnostiqué malgré une autopsie [Naya 12, John 13].

1.2.2 Classification des métastases intracrânielles

La classification pronostique *Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment* (DS-GPA) doit être systématiquement utilisée pour les métastases cérébrales de cancer du poumon, de cancer du sein, de mélanome, de cancer du rein ou du cancer d'origine digestive [Sper 12]. Pour les autres cancers, la classification *Graded Prognostic Assessment* (GPA) doit être utilisée [Sper 08]. Ces deux classifications ont pour principe de donner un score calculé à partir de divers facteurs tels que : l'âge, l'indice de Karnofsky² et le nombre de métastases cérébrales et extra-cérébrales.

1.3 Mécanismes de développement et de croissance tumorale

Les tumeurs et métastases cérébrales modifient de façon importante l'architecture normale et l'organisation des vaisseaux à l'endroit où elles se développent dans le cerveau et en conséquence les paramètres hémodynamiques liés à la circulation sanguines. Deux phénomènes majeurs sont à l'origine de ces changements : La néoangiogénèse et la rupture de la barrière hémato-encéphalique.

1.3.1 Prolifération et néoangiogénèse tumorale

L'angiogénèse est le processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants. C'est un processus physiologique normal, que l'on retrouve notamment lors du développement embryonnaire. La néoangiogénèse tumorale est le phénomène de prolifération anarchique de la vascularisation locale, permettant un apport important en nutriments et en gaz (O_2 et CO_2) au profit de la croissance tumorale [Folk 71, Carm 00a, Carm 00b].

Plusieurs mécanismes de l'angiogénèse sont possibles selon le type tumoral [Berg 03]. De manière générale, le point de départ se présente le plus souvent quand la tumeur sort de son état de dormance, alors que la tumeur est peu perfusée et que peu de cellules cancéreuses sont en division lente (cf. Fig. 1.1). Ce sont des protéines d'angiogénèse et des facteurs de croissance (VEGF³) libérés par les

2. L'échelle de Karnofsky permet d'évaluer la capacité d'une personne à exécuter des actes habituels, d'apprécier le progrès d'un patient après un procédé thérapeutique, et de déterminer la capacité du patient à suivre un traitement. Il est employé le plus généralement dans le pronostic de la thérapie de cancer, habituellement après la chimiothérapie, et traditionnellement avant et après le traitement.

3. Vascular Endothelial Growth Factor

cellules tumorales et épithéliales qui permettent le début de la phase de prolifération rapide. Ce processus est communément appelé "*Angiogenic switch*". Lors de cette phase et jusqu'à la maturation de la tumeur, une surproduction de vaisseaux a lieu pour répondre aux besoins nutritionnels du cancer.

Lorsque la vascularisation n'évolue pas assez rapidement pour pallier les demandes élevées de la tumeur, des régions nécrotiques centrales se forment où les cellules sont en hypoxie. D'un point de vue structurel et fonctionnel, les vaisseaux créés lors de l'angiogenèse ont un aspect chaotique avec des fortes tortuosités et une désorganisation complète [Riss 07]. Leur taille est également 4 à 5 fois plus importante que ceux des tissus sains [Beau 09]. Cette croissance rapide donne lieu à des vaisseaux mal formés dont la barrière hématoencéphalique est partiellement lésée.

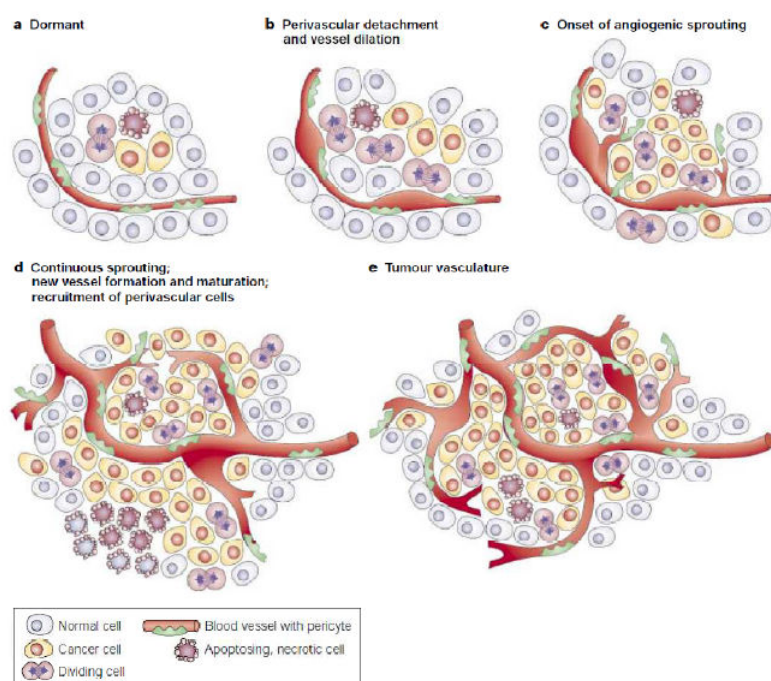


FIGURE 1.1 – Un modèle de l'angiogenèse illustré par [Berg 03]. La tumeur sort de l'état de dormance, les capillaires commencent à se dilater et à proliférer rapidement pour nourrir la tumeur. La pression croissante induit l'hypoxie dans certaines zones cellulaires. ce phénomène provoque alors la génération de nouveaux vaisseaux.

1.3.2 Processus de migration cellulaire et propagation de la maladie

La croissance tumorale s'amplifie avec l'irrigation accrue de la tumeur et s'étend éventuellement vers d'autres organes quand les cellules tumorales empruntent les conduits lymphatiques et les vaisseaux sanguins. Cette migration des cellules forme des sites secondaires à distance de la tumeur primaire : les métastases.

Le processus de migration laisse peu de chance à la survie des cellules cancéreuses isolées puisqu'elle doivent faire face à de nombreux traumatismes lors de leurs migrations. C'est en formant des agrégats et en se fixant sur les parois endothéliales que les cellules résistent et forment un site de croissance

tumorale secondaire comme dans le cas des métastases du cerveau.

1.3.3 Rupture de la barrière hémato-encéphalique

L'architecture du réseau vasculaire dans le cerveau est différente de la plupart des autres organes. En effet, le cerveau est un organe privilégié vu l'importance de son rôle dans l'organisme. Il assure l'envoi et l'interprétation des signaux neuronaux. La signalisation neuronale requiert un micro-environnement très sain. Ce micro-environnement est assuré par la présence de la barrière hémato-encéphalique (BHE) qui maintient l'équilibre hémodynamique.

La barrière hémato-encéphalique permet l'approvisionnement du cerveau en nutriments essentiels, le rejet de certains déchets cellulaires, la régulation du transport des ions afin de protéger les tissus cérébraux des fluctuations de la composition ionique et assurer ainsi un bon fonctionnement neuronal.

Cette barrière physique est composée principalement de cellules endothéliales espacées par des jonctions adhérentes (JA) et des jonctions serrées (JS) [Hube 01]. Les JA sont des protéines qui servent à l'adhésion des cellules entre elles. Mais ce sont les JS qui confèrent à l'endothélium cérébral sa propriété de faible perméabilité.

En conditions normales, ces dernières laissent passer peu d'éléments vers le milieu interstitiel dont les petites molécules de gazeuses (O_2 et CO_2) et des petites molécules lipophiles de poids moléculaire ne dépassant pas 180 Da.

La croissance accélérée des tumeurs lors de l'angiogénèse donne naissance à des vaisseaux dont la BHE est lésée (cf. Fig. 1.2). Les jonctions endothéliales dans ce cas ne sont plus aussi serrées qu'elles devraient l'être. Les constituants du sang peuvent alors passer la barrière vers le milieu interstitiel : c'est le phénomène de l'extravasation [Carm 00b, Jain 07b]. Cette plus grande perméabilité permet un apport plus important en nutriments vers la tumeur et constitue la signature du développement d'une angiogénèse pathogène.

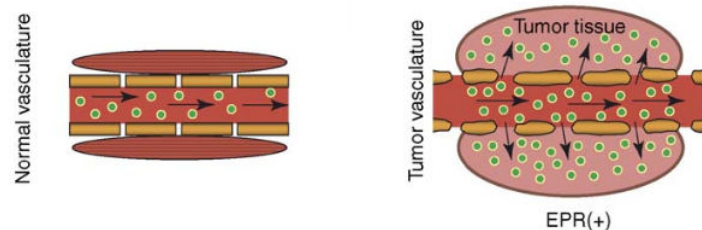


FIGURE 1.2 – Illustration de la barrière hémato-encéphalique (BHE) au niveau du tissu sain et du tissu tumoral. La BHE lésée permet aux molécules transportées par le sang de s'extravaser dans l'espace interstitiel. Les petites molécules sont rapidement éliminées par le flux sanguin tandis que les grandes molécules s'accumulent dans les tissus [Iyer 06].

1.3.4 Perméabilité tumorale ou effet EPR (*Enhanced Permeability and Retention*)

De nombreuses études ont permis de caractériser la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique [Robe 00, Iyer 06, Jain 07b, Jain 08, Beau 09]. Ces études ont permis le développement de nombreuses techniques impliquant l'accumulation localisée d'agents de contraste ou de drogues de chimiothérapie qui traversent la BHE pour mieux diagnostiquer et traiter le cancer (produits pharmaceutiques de faible poids moléculaire ou vectorisés ...). Un exemple est celui des produits de contraste utilisés en scanner et IRM qui s'extravasent et s'accumulent préférentiellement dans la tumeur.

Les molécules de faibles poids moléculaire sont éliminées facilement par le flux sanguin. Au contraire, les molécules de fort poids moléculaire sont piégées et se concentrent dans les tissus lésés où la circulation est plus lente [Iyer 06]. Cette accumulation sélective rend la maladie plus visible sur les images et donc plus facile à diagnostiquer. L'accumulation de drogues peut être 10 à 50 fois plus importante au niveau de la tumeur que dans les tissus sains. C'est l'effet *Enhanced Permeability and Retention* ou EPR.

Cette perméabilité naturelle des vaisseaux au sein d'une tumeur n'est pas toujours suffisante pour un diagnostic correct et une thérapie optimale. En effet, la perméabilité d'une même tumeur est souvent très hétérogène et la BHE n'est pas forcément lésée partout. Cela engendre des inhomogénéités dans l'accumulation des drogues et des problèmes d'accès aux cellules cancéreuses hypoxiques pour la plupart des molécules pharmaceutiques. De nombreuses études proposent des nouvelles stratégies pour traverser la BHE [Joll 99, Kemp 04, Boer 07]. Certaines proposent de développer des molécules chimiques plus lipophiles, plus petites et moins ionisées à pH physiologique pour faciliter le passage vers le parenchyme cérébral. D'autres efforts se dirigent vers la vectorisation des molécules [Tems 01] à l'aide de peptides ou d'anti-corps produits exclusivement par la tumeur ou à l'aide des nanoparticules [Oliv 05, Hain 13, Andr 13] pour les acheminer à travers la BHE. D'autres stratégies ont été évoquées pour l'ouverture transitoire de la BHE, soit à l'aide d'injection artérielle carotidienne d'agents produisant une contraction des cellules endothéliales (ex. Mannitol) [Adam 05a, Fort 05, Fort 07, Guil 10], soit par ultrasons focalisés [Hyny 01, Hyny 05, Shei 08, ORei 10, ORei 11].

1.3.5 Modification des paramètres hémodynamiques : signature du cancer

L'angiogénèse et la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique ont des conséquences macroscopiques sur la circulation sanguine à l'endroit où se développe la pathologie. Dans un gliome malin, il y a une augmentation de la taille des vaisseaux sanguins [Beau 09] et du volume sanguin [Mile 07a], un débit sanguin irrégulier [Jain 08], ainsi qu'une perméabilité élevée [Robe 00].

La mesure de ces paramètres permettrait d'établir un diagnostic plus précis. L'imagerie de la perfusion cérébrale se révèle ainsi d'un intérêt certain en oncologie.

1.4 Quel rôle pour l'imagerie de perfusion dans la prise en charge des tumeurs cérébrales ?

L'imagerie médicale, en général, joue un rôle primordial dans la prise en charge des pathologies cérébrales. Les avancées techniques dans les dernières décennies des outils d'imagerie médicale ont permis de nets progrès dans le diagnostic, le traitement et le suivi des tumeurs et métastases cérébrales pour une meilleure efficacité des traitements.

Nous distinguons deux catégories en imagerie médicale : l'imagerie morphologique ou anatomique dont le but est de visualiser les structures des organes et l'imagerie fonctionnelle qui permet l'étude du fonctionnement des organes (métabolisme, perfusion, spectroscopie ...). Ces deux approches sont complémentaires et sont généralement étudiées en parallèle pour une caractérisation plus complète de la pathologie en vue d'une meilleure prise en charge.

En cancérologie et pour les tumeurs et les métastases du cerveau spécifiquement, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomodensitométrie X (*Computed Tomography* (CT)) sont les deux techniques d'imagerie anatomique de référence. En effet, ces deux modalités sont facilement accessibles et largement répandues dans les hôpitaux. Dans certains cas, la tomographie par émission de positons (TEP) ou la tomographie par émission monophotonique (SPECT) peuvent aussi être prescrites.

En général, l'IRM est l'examen de référence lors de la première étape de diagnostic où le but est de détecter des modifications structurelles, anatomiques ou fonctionnelles. Elle est aussi répandue pour le suivi suite à un traitement (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie) pour décider de son efficacité. En effet, l'IRM offre une large sélection de séquences d'imagerie différentes à adopter suivant le cas qui se présente (T_1 , T_1^* , T_2 , FLAIR ...). De plus, cet examen n'est pas ionisant, contrairement à l'imagerie CT, et offre un meilleur contraste entre les différents composants des tissus mous.

Néanmoins, l'imagerie CT anatomique, en plus d'être l'imagerie d'urgence par excellence, occupe une place très importante en radiothérapie. Les images CT en fusion avec des images IRM permettent de mieux délimiter le volume tumoral à traiter par le médecin. Elles sont ensuite utilisées pour la planification du traitement par des algorithmes de calcul spécifiques.

L'imagerie anatomique nous fournit des données utiles mais très basiques pour le traitement des tumeurs. Ces informations ne sont désormais plus suffisantes dans la lutte contre des maladies aussi résistantes et récidivantes que les gliomes et les métastases cérébrales. C'est pourquoi, nous avons recours aujourd'hui à l'imagerie fonctionnelle et plus particulièrement à l'imagerie de perfusion au vu de ses potentiels (cf. sections 1.1 et 1.3.5).

1.4.1 Imagerie de perfusion : Définition et méthodes de mesure

L'imagerie de perfusion cérébrale est un type d'imagerie fonctionnelle, utilisée dans le cas de nombreuses pathologies cérébrales. Elle s'applique aussi bien pour les tumeurs [East 03, Cova 04, Mile 07a, Jain 11] que pour l'ischémie [Lee 04, Allm 12] et les traumatismes [Wint 04b]. Elle permet d'extraire des cartographies fonctionnelles des paramètres hémodynamique qui caractérisent la micro-vascularisation grâce au suivi temporel de la concentration d'un agent de contraste injecté par voie systémique.

Une série d'images de "référence" est acquise et précède une injection bolus d'un produit de

contraste adapté à la modalité d'imagerie (Iode en CT et Gadolinium en IRM, par exemple). Le produit de contraste est ensuite suivi par imagerie, au niveau de la localisation choisie, au cours du temps, grâce à un protocole dédié. Plusieurs études ont établi des protocoles avec des paramètres d'acquisition qui optimisent la précision des calculs tout en minimisant le coût de l'examen (temps d'acquisition, dose de rayons X , quantités de traceur injectées ...) [Mile 03, Mile 07a, OCon 11].

Quasiment toutes les techniques d'imagerie macroscopiques permettent cet examen rapide : IRM, CT, PET, SPECT et échographie. Il y a également la méthode IRM du *Arterial Spin Labeling* (ASL) qui ne nécessite pas d'injection de produit de contraste mais se sert des protons présents dans le sang [Pete 06]. Une revue de Wintermark *et al.* compare ces différentes méthodes entre elles [Wint 05]. Selon la méthode d'imagerie utilisée, un compromis est à faire entre les résolutions spatiale et temporelle, l'aspect quantitatif de la mesure, la disponibilité des outils et la nocivité pour le patient (rayonnement ionisant pour le scanner et la TEP).

L'imagerie de perfusion CT, utilisée dans ce travail, bénéficie de plusieurs avantages par rapport aux autres techniques : elle est accessible, quantitative, reproductible et permet le calcul de plusieurs paramètres à la fois avec une bonne résolution spatiale (1-2 mm) [OCon 11, Jain 11]. Néanmoins, l'épaisseur de la zone à imager est limitée à cause de la collimation (4-5 cm) et implique l'utilisation de rayonnements ionisants [Brix 11, Brix 12]. C'est pourquoi l'IRM est préférée pour le suivi du traitement.

Une fois les images acquises avec la modalité choisie, un calcul basé sur divers modèles mathématiques, dérivés de la pharmacocinétique, est nécessaire pour extraire les paramètres de perfusion. Ces modèles utilisent divers jeux d'hypothèses plus ou moins différentes pour simplifier le problème. Par contre, ils considèrent tous que le problème est linéaire, que les paramètres mesurés au cours du temps sont stationnaires, que le système est fermé et que les doses de produits de contraste injectées sont faibles par rapport au volume sanguin total et n'affectent pas l'hydrodynamique du système. Parmi ces modèles figurent : le modèle de la pente maximale ou *Maximum slope* [Klot 99], le modèle de la variable Gamma [Thom 64, Axel 80, Hunt 98, Gobb 91] et les modèles basés sur la déconvolution [John 66, St L 98a, St L 98b, Lee 02].

Ce large ensemble des moyens et des modèles conduit à des résultats diversifiés. Cette diversité et la non reproductibilité des résultats compliquent leur interprétation par les praticiens et limitent les comparaisons entre les modèles [Buck 02, Galb 02, Yen 02, Jack 01, Jack 03, Kers 06, Goh 07, Taka 08]. C'est une problématique actuelle en imagerie de perfusion puisqu'il n'existe aucun moyen expérimental qui permet de valider les différents protocoles et modèles de mesure de la perfusion. Des études récentes ont développé des fantômes permettant de créer une base de données à partir d'une analyse comparative (*Benchmark*) pour répondre à cette problématique et proposer des solutions quantitatives [Ebra 08, Ebra 10, Dris 11, Rior 11].

1.4.2 Que mesure-t-on ?

Les paramètres hémodynamiques extraits en imagerie de perfusion cérébrale sont les suivants :

- Le volume sanguin cérébral (CBV) : le volume de sang circulant dans les capillaires autour de la tumeur par unité de masse de tissu cérébral (exprimé en mL/100g).

- Le débit sanguin cérébral (CBF) : le débit volumique du sang circulant dans les capillaires autour de la tumeur par unité de masse de tissu cérébral (exprimé en mL/min/100g).
- Le temps de transit moyen (MTT) : le temps moyen mis par le sang pour traverser les capillaires (exprimé en s). Ce paramètre représente une mesure indirecte de la pression cérébrale étant donné que lorsque la pression est élevée, les éléments du sang traversent plus rapidement les vaisseaux, ce qui résulte en un faible temps de transit. Le volume sanguin et le débit sanguin dans un voxel sont mathématiquement reliés à travers la valeur du temps de transit moyen (théorème du volume central) :

$$MTT(s) = 60(s) \times \frac{CBV(mL/100g)}{CBF(mL/min/100g)} \quad (1.1)$$

- Le produit perméabilité-surface (PS) : le produit de la perméabilité et de la surface totale du capillaire endothélial par unité de masse du tissu cérébral (exprimé en mL/min/100g). Seul le modèle de Johnson & Wilson permet le calcul de ce paramètre.

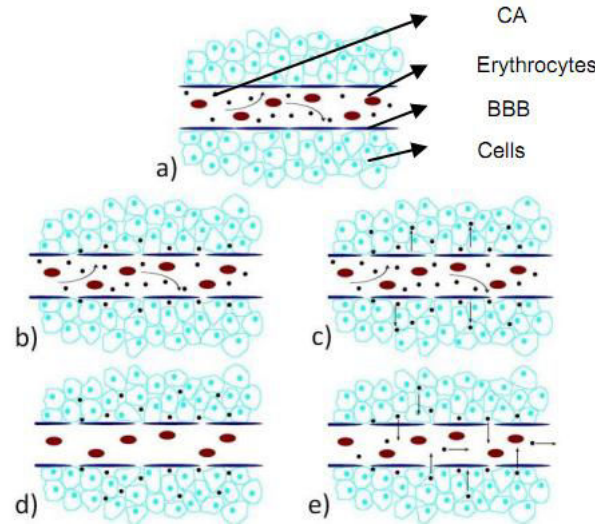


FIGURE 1.3 – Illustration de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Comparaison entre a) une BHE intacte (tissu sain) et b-e) une BHE lésée suivant l'hypothèse du modèle adiabatique de Johnson et Wilson (tissu tumoral) : Extravasation et évacuation de l'agent de contraste. L'évolution de la concentration dans l'espace interstitiel est lente par rapport à celle dans le sang.

Cette perméabilité est due à la lésion de la BHE (cf. fig.1.3) entraînant une extravasation de l'agent de contraste du compartiment intra-vasculaire au compartiment extra-vasculaire puis une évacuation par un retour de l'agent de contraste dans le milieu intra-vasculaire.

- La fraction d'extravasation E : la fraction de soluté présente dans les capillaires avec un potentiel de diffuser dans l'espace interstitiel. Ce facteur est calculé à partir du CBF et du PS en utilisant la relation :

$$E = 1 - \exp\left(-\frac{PS(mL/min/100g)}{CBF(mL/min/100g)}\right) \quad (1.2)$$

Au cours de cette thèse, nous avons utilisé l'imagerie de perfusion CT associée à un calcul basé sur le modèle de déconvolution de Johnson & Wilson qui sera développé dans le chapitre 3.

1.4.3 Potentiels de l'imagerie de perfusion

De nombreuses études ont montré que l'imagerie de perfusion cérébrale (CT ou IRM) offre des informations importantes pour contourner des cibles à traiter, guider la biopsie, déterminer le grade d'un gliome, différencier les tumeurs, choisir le traitement adapté et effectuer le suivi du traitement [Lev 98, Prov 06, Menu 06, Petr 10, Cao 11, Jain 11]. Comme nous l'avons développé dans le paragraphe 1.3.5, les paramètres hémodynamiques sont altérés par rapport à la normale autour de la lésion. La détection de ces anomalies par l'imagerie de perfusion peut apporter un plus à toutes ces applications.

Comme nous allons le voir dans les paragraphes suivants, les paramètres de volume CBV et de perméabilité occupent une place particulièrement importante dans ces processus [Prov 06].

Rôle de la perfusion dans la caractérisation et la différenciation des tumeurs

De nombreuses études ont montré que l'augmentation du rCBV (CBV normalisé par rapport au tissu sain, paramètre largement utilisé en IRM de perfusion) est fortement corrélée avec le grade du gliome [Maed 93, Aron 94, Suga 98, Knop 99, Lude 00, Lude 01, Jack 01, Le B 05]. De plus, certains travaux ont montré que les gliomes de plus haut grade ont des cartes de CBV plus hétérogènes et des zones de CBV très élevées [Legg 99]. Ellika *et al.* ont pu différencier les gliomes de faible et haut grades avec une sensibilité (85.7%) et une spécificité (100%) élevées grâce à un seuil de 1.92 pour le rCBV [Elli 07]. D'autres équipes ont obtenu des résultats comparables avec des seuils plus ou moins élevés [Law 03, Lev 04].

D'autre part, le PS semble refléter également l'agressivité de la tumeur avec une corrélation élevée avec le grade de la tumeur [Robe 00, Prov 02, Jain 08].

Des recherches ont montré l'utilité de la perfusion pour différencier les gliomes malins des lymphomes, caractérisés par des valeurs de CBV et de PS plus faibles [Hart 03, Jain 10], d'un côté, et pour différencier les lésions malignes des lésions bénignes, d'un autre côté [Rumb 05]. Ces informations sur la perfusion permettent une détection plus précoce des tumeurs par rapport à l'imagerie anatomique et peuvent éventuellement servir d'aide au guidage des gestes chirurgicaux (biopsie, exérèse) sur la zone qui paraît la plus active en termes de néovascularisation.

Finalement, des études ont montré qu'il est possible de différencier la nécrose post-irradiation et la récurrence tumorale. Les tumeurs récurrentes se caractérisent par un CBV et un CBF élevés, et un faible MTT comparé au tissu nécrotique causé par la radiothérapie [Cha 99, Jain 07a].

Perfusion et évaluation du traitement

Actuellement l'évaluation de la réponse de la tumeur à un traitement consiste à mesurer la taille de la lésion qui prend le contraste sur des images IRM. Cette approche n'est pas assez spécifique puisqu'elle n'implique ni le comportement ni l'architecture intérieure de la tumeur [Prov 06]. Des recommandations ont été publiées pour l'utilisation de l'IRM de perfusion dans le suivi [Bras 00,

[Leac 05](#)]. Mais les données de la littérature sont moins nombreuses que pour la classification.

Zima *et al.* ont observé que les adénocarcinomes ayant des CBV et CBF élevés répondaient bien à la chimiothérapie [[Zima 07](#)]. Au contraire, les patients ayant une faible perfusion tumorale ne répondent pas de manière satisfaisante à la chimiothérapie et la radiothérapie [[Yama 00](#), [Petr 10](#)]. En effet, la délivrance des agents chimio-thérapeutiques peut être altérée par le faible débit sanguin et les tumeurs mal perfusées sont généralement hypoxiques et résistantes à la radiothérapie.

Dans le cas des gliomes malins, cette tendance est inversée. Il semblerait que les gliomes ayant des valeurs élevées de CBF, CBV et PS sont associés à un caractère plus agressif de la tumeur, une faible réponse au traitement, une forte progression temporelle et les patients ont une espérance de vie moindre [[Cao 06b](#), [Cao 06a](#), [Cao 06c](#), [Law 08](#)].

Finalement, il a été montré que le CBF et le CBV sont des bons indicateurs dans la prédiction de la réponse à la radiochirurgie (SRS) des métastases cérébrales [[Essi 03](#), [Webe 04](#)]. En effet, la décroissance du CBV dans la tumeur, 6 semaines après la SRS, a montré 91% de sensibilité et 71% de spécificité pour la prédiction du résultat du traitement, déterminé 5 mois plus tard. Cette précision dans la prédiction de la réponse était supérieure à celle basée sur le changement du volume tumoral (64% de sensibilité et 43% de spécificité).

1.4.4 Approches et méthodes de mesures quantitatives

Les systèmes d'imagerie, les protocoles et les modèles de calculs adoptés ne sont pas les seuls paramètres importants pour obtenir des mesures et des analyses quantitatives fiables. Le post-traitement des images est une étape critique pour obtenir des données pertinentes et non biaisées.

Il existe une multitude de méthodes pour l'analyse des images en médecine. L'approche la plus populaire, mais la plus simple et minimaliste aussi, est la mesure à l'aide de régions d'intérêt (ROIs). L'analyse par région d'intérêt consiste à tracer un contour de la zone d'intérêt puis à calculer une moyenne des pixels ou des voxels contenus dans cette ROI. Cette approche permet une réduction de données efficace dans certaines applications mais elle a été critiquée pour avoir plusieurs limitations [[Fox 91](#), [Niet 03](#), [Dhaw 08](#), [Astr 10](#)].

L'analyse basée sur des ROIs présente un biais initial qui est la sélection de la ROI en elle-même. Cette sélection est biaisée par l'introduction d'un *a priori* en choisissant des régions "d'intérêt" qui présentent des anomalies "pour l'utilisateur". Ce processus est donc aussi inter et intra-utilisateur dépendant, ce qui veut dire que la mesure peut varier selon la localisation de la ROI et selon l'utilisateur qui la trace. Une autre problématique de cette approche est celle de la taille et de la forme des ROIs. Une petite ROI ayant une forme qui épouse l'anatomie de la structure imagée est plus sensible aux différences dans une région mais plus susceptible de manquer d'informations [[Fox 91](#)]. Au contraire, une grande ROI peut noyer l'information spatiale. C'est souvent le cas des tumeurs et métastases cérébrales qui ont des caractéristiques assez hétérogènes.

Des travaux de recherche actifs, surtout en IRM fonctionnelle, ont proposé l'analyse par histogramme comme une alternative à l'approche par ROI [[Law 07](#), [Toft 07](#), [Toze 07](#), [Youn 07b](#)]. L'histogramme représente la fréquence de la distribution dans chaque bin de la variable mesurée. La hauteur, la largeur, la position du centre ou du maximum et la forme de distribution de l'histogramme sont des variables quantitatives qui améliorent la distinction entre les groupes de tests statistique par rapport à la valeur moyenne d'une ROI. Young et Law ont montré, par exemple, que la valeur du volume cérébral relatif maximale $rCBV_{max}$, les écart-types SD et SD_{50} , ainsi que

la moyenne des valeurs les plus élevées (25%) $mean_{25}$ sont fortement corrélés au grade du gliome chez l'homme et que ces paramètres sont largement plus sensibles que la moyenne. Néanmoins, et malgré ces avantages, le grand défaut de cette méthode est la perte de l'information spatiale [Law 07, Youn 07b].

Aujourd'hui, on constate que de plus en plus d'études s'orientent vers des analyses quantitatives et statistiques à l'aide de cartes paramétriques 3D [Astr 10]. Ces méthodes combinent la spécificité spatiale des ROIs et la capacité des histogrammes d'être non biaisés. Le principe de cette méthode est de soustraire des séries d'images à des temps différents (avant et après traitement, par exemple), ou de soustraire des séries d'images d'un patient d'une série d'images de référence (ou Atlas), dans le but de détecter d'éventuels changements ou écarts par rapport à la population normale.

Comme le montre la figure 1.4, cette méthode nécessite d'abord de recalcr les images. Les multiples

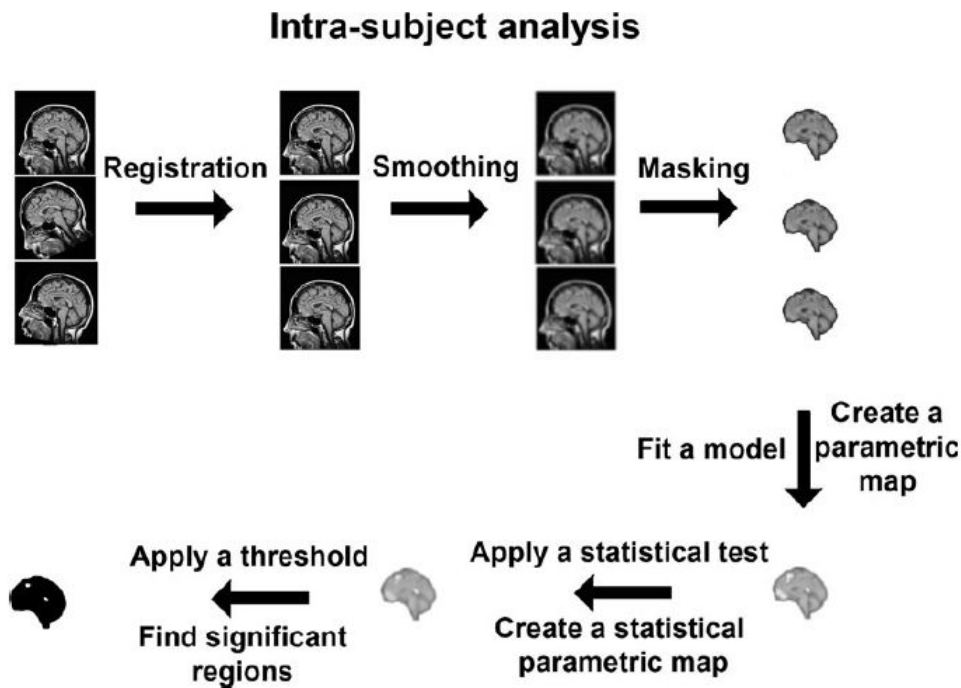


FIGURE 1.4 – Étapes de l'analyse basée sur les voxels pour obtenir une carte paramétrique. Un recalage, un lissage et une segmentation sont nécessaires [Astr 10].

soustractions donnent une carte paramétrique voxélisée, qui est ensuite ajustée par un modèle, voxel par voxel, pour trouver les différences statistiquement significatives dans une région donnée. C'est ce qu'on connaît sous le nom de *Statistical Parametric T Map* ou *SPM(T)*.

Galbán *et al.* ont montré que l'étude paramétrique, pour l'analyse des cartes de rCBV et rCBF, peut prédire de façon significative la survie des patients, prédiction que l'analyse avec des ROIs a échoué à fournir jusqu'à présent [Galb 09].

Tout au long de ce travail de thèse, ces trois méthodes d'analyses ont été utilisées selon la problématique traitée. Nous avons essayé de privilégier l'usage des histogrammes et des cartes voxélisées dans la mesure du possible.

1.5 Traitements conventionnels des tumeurs et métastases cérébrales et leurs limites

La prise en charge des patients porteurs de tumeurs ou de métastases cérébrales est la plupart du temps multidisciplinaire. Les traitements disponibles actuellement sont souvent symptomatiques et palliatifs. En effet, aucun traitement efficace n'existe pour les gliomes malins : la moyenne de survie n'a augmenté que de quelques mois après des années de recherche clinique.

D'autre part, les patients porteurs de métastases cérébrales sont souvent à des stades très avancés de la maladie systémique et leurs traitements n'ont pas forcément de vocation curative.

Pour ces deux maladies, les buts principaux des traitements disponibles à l'heure actuelle sont d'éviter un handicap neurologique et cognitif du sujet et d'augmenter sa survie tout en maintenant la meilleure qualité de vie possible.

Les traitements conventionnels pour ces deux maladies associent trois options thérapeutiques ayant chacune ses limites : la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. À ces traitements primaires, viennent s'ajouter des traitements de soutien ou des traitements symptomatiques : les anti-épileptiques, les cortico-stéroïdes et les anti-coagulants [Wen 08, John 13]. En effet, les patients porteurs de tumeurs et de métastases cérébrales peuvent souffrir de convulsions cérébrales (25% des cas), d'œdèmes péri-tumoraux et des risques de thromboses veineuses [Wen 08, John 13].

1.5.1 La chirurgie

La chirurgie est généralement la première étape du traitement après un diagnostic précoce. La survie du patient est corrélée au volume total excisé de la tumeur. Plus le volume de la résection est élevé, plus les chances de récives à partir des cellules infiltrantes sont faibles. Cependant, la chirurgie n'est pas toujours possible selon la localisation de la tumeur et peut engendrer des séquelles [Stein 96].

Dans le cas des métastases cérébrales, quand la localisation ne permet pas l'exérèse ou en présence de plusieurs lésions, une autre alternative à la chirurgie est la radiochirurgie par rayons X (SRS) ou la radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques [John 13]. Il s'agit d'une technique d'irradiation de haute précision à multi-faisceaux permettant de délivrer de fortes doses de radiothérapie avec un important gradient afin de limiter l'irradiation des tissus sains à la périphérie de la cible thérapeutique. La radiochirurgie est délivrée en une forte dose unique par un appareil appelé GammaKnife®. La stéréotaxie hypofractionnée, quant à elle, délivre 33 Gy environ en 2 ou 3 fractions. Plusieurs machines plus ou moins sophistiquées sont disponibles pour délivrer ce type de traitement. Parmi celle-ci figurent : les accélérateurs linéaires équipés et spécifiquement dédiés, les accélérateurs linéaires dédiés (Novalis®) et les accélérateurs dédiés et robotisés (Cyberknife®)...

1.5.2 La chimiothérapie

La délivrance d'agents de chimiothérapie s'avère compliquée pour la plupart des tumeurs cérébrales, pour différentes raisons telles que :

- La BHE, qui est partiellement lésée, limite le choix des agents chimio-thérapeutiques (cf. section 1.3.4).
- Les corticoïdes utilisés pour réduire les œdèmes vasogéniques diminuent la perméabilité de la BHE [John 13].

- Certains anti-épileptiques prescrits dans 25% des cas réduisent l'efficacité des agents chimiques et leur métabolisme à cause de la sécrétion de certaines enzymes [Wen 08].

Il n'existe pas à l'heure actuelle de chimiothérapie curative pour les gliomes de haut grade. L'agent de chimiothérapie standard pour les gliomes malins de grade III et IV est le Témzolomide dont l'efficacité limitée (3 mois de survie supplémentaires) a été démontrée par *Stupp et al.* au début des années 2000 [Stup 05, Stup 09].

Concernant les métastases cérébrales, la chimiothérapie est considérée comme peu efficace et aucune étude clinique n'a montré d'améliorations [John 13]. De plus, les récurrences sont plus fréquentes après une chimiothérapie pour le cancer du sein par exemple (HER2 et Herceptin). Seuls pour certains cancers chimio-sensibles (sein, broncho-pulmonaire ...) et certaines métastases récidivantes non inéligibles à la SRS, une association radio-chimiothérapie concomitante par Témzolomide s'est montrée efficace [John 13].

1.5.3 La radiothérapie

Le but principal de la radiothérapie est de délivrer une dose maximale à la tumeur avec un minimum de dégâts au niveau des tissus sains environnants.

Ce but est difficile à mettre en pratique dans le cas des glioblastomes puisque la dose requise pour stériliser ces tumeurs par radiothérapie est très proche de la limite de dose entraînant une radionécrose du tissu sain cérébral. La radiothérapie adjuvante de ces tumeurs consiste généralement en une radiothérapie par faisceau externe. La dose délivrée (60 *Gy*, 5 jours par semaine, en fractions de 1.8-2 *Gy*) représente le seuil supérieur de dose qu'on peut délivrer au cerveau avec une faible probabilité de radionécrose. La radiothérapie standard seule a échoué pour traiter les gliomes puisque 90% des tumeurs récidivent [Hoch 80]. Toutes les stratégies pour augmenter la dose et la toxicité en utilisant la curiethérapie et la radiochirurgie, tentées jusqu'à présent, ont également échoué à améliorer la médiane de survie [Souh 04, Tsao 05].

En ce qui concerne les métastases cérébrales, le bilan est moins sombre et les méthodes d'irradiation de référence sont la radiochirurgie (SRS), la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée (HSRT) et l'irradiation panencéphalique (WBRT).

Comme nous l'avons mentionné ci-dessus, la radiochirurgie et la HSRT constituent une alternative à la chirurgie quand celle-ci n'est pas réalisable. Le traitement conventionnel des métastases cérébrales est la radiothérapie de l'encéphale en totalité. Ce traitement de base en présence de multiples métastases est simple, disponible et présente un contrôle tumoral dans 60 à 80% des cas [John 13]. Une dose de 30 (ou 36) *Gy* est délivrée en 10 séances et 12 jours (ou en 18 séances et 24 jours).

1.6 Vers de nouvelles pistes thérapeutiques

Nous avons vu que les traitements existants à l'heure actuelle sont très limités. Malgré les efforts fournis pour la prise en charge de ces pathologies, les médianes de survie sont inférieures à 1 an. La plupart des patients sont confrontés à une progression ininterrompue de la pathologie ou à une reprise (locale ou secondaire).

Les progrès techniques récents ont permis d'augmenter l'efficacité de la radiothérapie et de l'ima-

gerie dans la prise en charge des patients. Différentes stratégies ont été mises en place et sont en cours de développement. Elles visent à optimiser la délivrance des agents de chimiothérapie ou l'effet différentiel avec des méthodes d'irradiation plus sophistiquées.

L'optimisation de la délivrance des agents de chimiothérapie implique des pistes diverses pour radiosensibiliser la tumeur. Parmi ces pistes figurent : l'augmentation des dommages de l'ADN, le ciblage des mécanismes de radio-résistance en bloquant les voies de signalisation, la fonctionnalisation des drogues anti-angiogéniques en les greffant sur des molécules sur-exprimées dans la tumeur et la modulation du cycle cellulaire.

Pour augmenter la conformation du dépôt de dose dans la tumeur, et ainsi optimiser l'effet différentiel entre les tissus cancéreux et les tissus sains environnants, plusieurs techniques d'irradiation ont été proposées dans la dernière décennie : la thérapie par capture neutronique du Bore (Boron Neutron capture Therapy (BNCT)) [Naka 97, Joen 03, Bart 05, Bart 12], la hadronthérapie [Riek 12], la radiothérapie micro-faisceaux par rayonnement synchrotron [Slat 92, Lais 99, Lais 03], la radiothérapie mini-faisceaux par rayonnement synchrotron [Dema 12] et la radiothérapie stéréotaxique par rayonnement synchrotron [Boud 05, Adam 08, Dema 10]. Cette dernière technique est au cœur de l'étude menée dans cette thèse. Elle sera présentée en détail dans le chapitre suivant.

Chapitre 2

Le rayonnement synchrotron pour l'imagerie et la thérapie des tumeurs cérébrales

Sommaire

2.1	Le rayonnement synchrotron	28
2.1.1	Définition	28
2.1.2	Accélération des électrons	28
2.1.3	Production du rayonnement synchrotron	28
2.1.4	Spectre du rayonnement produit	30
2.1.5	Courant de la machine	31
2.2	La ligne biomédicale (ID17)	31
2.2.1	Présentation	31
2.2.2	Caractéristiques du faisceau (station expérimentale 2)	31
2.2.3	Monochromateur de tomographie et harmoniques	33
2.3	La tomodensitométrie quantitative par rayonnement synchrotron (SRCT)	34
2.3.1	Principe de la tomographie par rayons X	34
2.3.2	Demi-acquisition tomographique	35
2.3.3	Reconstruction par rétroprojection filtrée	36
2.3.4	Système de mobilisation du patient	38
2.3.5	Système de détection de ID17	38
2.3.6	Quantification de concentrations absolues par soustraction temporelle	39
2.4	La radiothérapie stéréotaxique par rayonnement synchrotron (SSRT)	40
2.4.1	Origines et principe de la SSRT	40
2.4.2	Potentiel pour la radiothérapie?	41
2.4.3	Premier essai clinique	42
2.4.4	Vers un faisceau monochromatique	43
2.4.5	Études dosimétriques pour la SSRT	43
2.4.6	Utilisation clinique du faisceau synchrotron	45

Le synchrotron est un accélérateur de particules qui produit une lumière extrêmement intense appelée "rayonnement synchrotron". Ce rayonnement couvre une très large partie du spectre électromagnétique : de l'infrarouge aux rayons X durs permettant d'explorer la matière, inerte ou vivante. Le rayonnement synchrotron est utilisé dans de nombreux domaines et applications scientifiques tels que : la physique du solide, la microscopie, la cristallographie des protéines, la spectroscopie, la fluorescence, la paléontologie, la science de l'univers et l'environnement, les applications médicales ...

Dans ce chapitre, nous présentons d'abord rapidement ce grand instrument. Nous décrirons ensuite, plus en détail, les techniques de SRCT (Synchrotron Radiation Computed Tomography) et SSRT (Synchrotron Stereotactic Radiation Therapy) utilisées dans le cadre des essais cliniques au cœur de ce travail de thèse.

2.1 Le rayonnement synchrotron

2.1.1 Définition

La rayonnement synchrotron est un rayonnement électromagnétique à large spectre (des radiofréquences jusqu'aux rayons X) et de très haute brillance. Il est émis par des particules chargées, de très haute énergie (proche de la vitesse de la lumière), déviées de leur trajectoire par des champs magnétiques intenses.

2.1.2 Accélération des électrons

À l'établissement Européen de rayonnement synchrotron (ESRF), des paquets d'électrons sont émis par un canon à électrons puis accélérés par un accélérateur linéaire (LINAC) de 16 mètres de long jusqu'à une énergie de 200 MeV. Les électrons sont ensuite transférés dans un petit accélérateur circulaire composé de cavités radiofréquences, appelé "Booster synchrotron" (300 mètres de circonférence). À cette étape, les paquets d'électrons sont accélérés jusqu'à une énergie de 6 GeV et sont injectés dans l'anneau de stockage de 844 mètres de circonférence et y tournent à raison de 350000 tours/sec.

L'anneau de stockage consiste en une cavité sous vide (10^{-9} mbar) où les électrons relativistes sont accélérés en permanence pour compenser leur perte d'énergie sous forme de rayonnement synchrotron. Cette cavité est composée de 32 sections rectilignes et de 64 aimants de courbure (1 à 2 *Tesla*). La figure 2.1 illustre les différentes composantes accélératrices et de stockage du synchrotron de Grenoble.

2.1.3 Production du rayonnement synchrotron

Le rayonnement synchrotron est émis au niveau des aimants de courbure ou des éléments d'insertion (cf. Fig. 2.2). Lorsque les électrons traversent ces éléments, ils perdent de l'énergie radiative sous forme d'un rayonnement de freinage ou *Bremsstrahlung* dans une direction tangentielle à leur trajectoire. Ce rayonnement dépend de l'énergie des électrons, et couvre une large gamme du spectre électromagnétique (des infrarouges aux rayons X à l'ESRF).

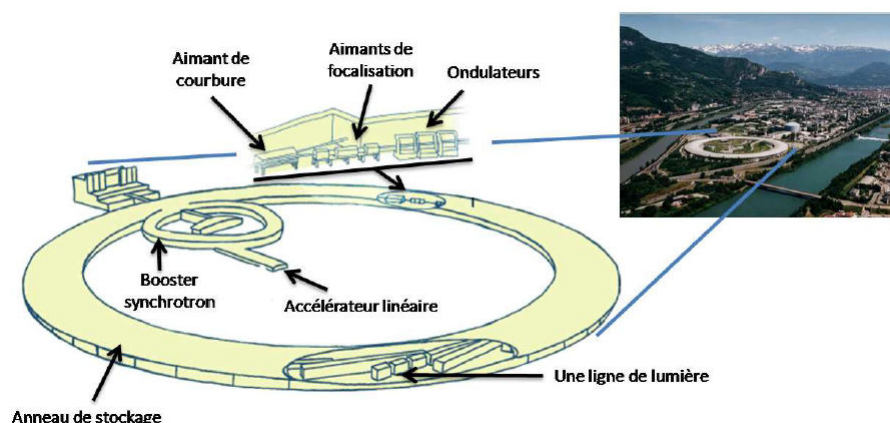


FIGURE 2.1 – Représentation schématique du synchrotron européen situé à Grenoble et des différentes composantes de production du rayonnement synchrotron. Les électrons sont accélérés par un accélérateur linéaire (LINAC) jusqu'à une énergie de 200 MeV . Le synchrotron est un accélérateur circulaire qui accélère ensuite les électrons jusqu'à une énergie de 6 GeV , à l'aide de cavités radio-fréquences. Ces électrons sont injectés dans l'anneau de stockage où sont placés les aimants servant à produire le rayonnement synchrotron (source : www.esrf.eu).

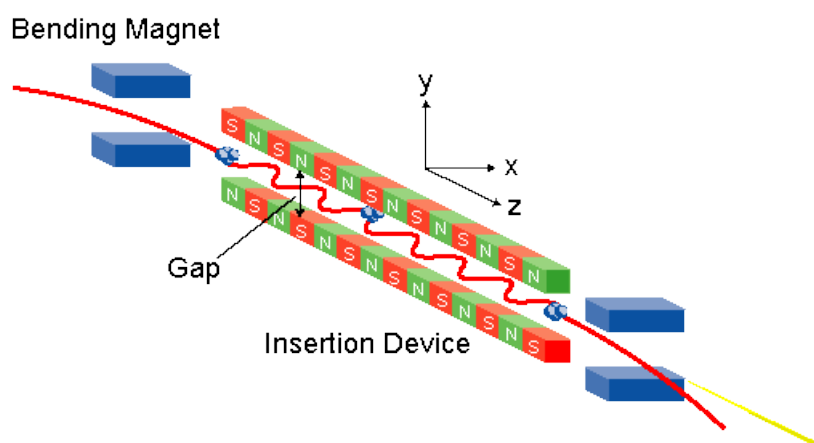


FIGURE 2.2 – Schéma des aimants de courbure (*bending magnets*) et des éléments d'insertion (Ondulateur ou *wigglers*) servant à la production du rayonnement synchrotron. [SPri]

Dans les parties courbes de l'anneau, les **aimants de courbure** (*Bending magnets*) dévient et dirigent les électrons soumis à la force de Lorentz. Ils émettent alors un faisceau synchrotron de spectre continu et de faible brillance.

Au niveau des sections droites, des éléments multipolaires permettent de focaliser les particules tandis que des éléments d'insertion (*Insertion devices*) permettent de produire un faisceau de rayons X de forte brillance. L'accélération des électrons est dans ce cas produite par une série de dipôles magnétiques successifs de polarité alternée le long de la trajectoire des électrons. Les dispositifs d'insertion sont de deux types, les onduleurs (*undulators*) et les *wigglers* selon les applications.

La différence entre ces deux systèmes réside dans la périodicité des aimants.

- Dans le cas des **wigglers**, les électrons oscillent selon un grand angle de déviation. En conséquence, un spectre de rayons X continu intense, de faible longueur d'onde est émis.
- Au niveau des **ondulateurs**, les électrons oscillent selon un petit angle de déviation. Un phénomène d'interférences constructives et destructives donne lieu à un faisceau spectralement discontinu où certaines longueurs d'onde sont d'une extrême brillance (un facteur 10000 par rapport aux aimants de courbure).

Les spectres produits par ces trois éléments sont illustrés dans la figure 2.3.

Pour modifier la longueur d'onde du spectre émis, le champ magnétique est modulé en changeant l'espacement entre les parties inférieure et supérieure du système d'insertion.

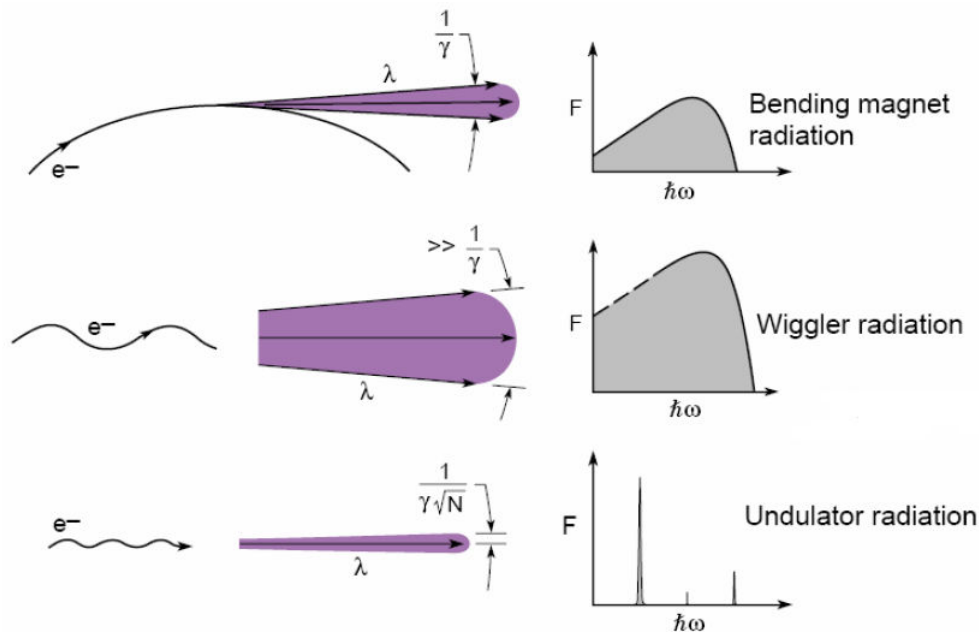


FIGURE 2.3 – Spectre du rayonnement synchrotron produit par les aimants de courbure (*Bending magnets*), les *wigglers* et les ondateurs (*undulators*)(source : www.physik.uni-wuerzburg.de).

2.1.4 Spectre du rayonnement produit

Le faisceau de photons est finalement conduit jusqu'au cabines expérimentales pour diverses applications dans des domaines très variés : étude des matériaux, cristallographie de protéines, applications en médecine, paléontologie, microfluorescence...

Le rayonnement synchrotron possède des caractéristiques particulières : une forte brillance, une faible divergence et une importante cohérence spatiale et temporelle. Il est également très stable,

polarisé et pulsé.

2.1.5 Courant de la machine

Le courant de la machine définit l'intensité maximale du faisceau de rayons X . Ce courant décroît lentement en suivant une loi exponentielle au cours du temps. Le courant maximal est dépendant de ce qu'on appelle le mode de remplissage de la machine qui est défini selon le nombre et la disposition des paquets d'électrons dans l'anneau de stockage. Ainsi on a typiquement des courants maximums de 200 mA pour les modes de remplissage uniforme, 2/3, 7/8+1 et hybride ; 90 mA pour le mode 16 bunch et 40 mA pour le mode 4×10 à l'ESRF [ESRF, ESRF 14]. Une ré-injection ("*refill*") est effectué périodiquement après une durée bien inférieure à la durée de vie du faisceau pour maintenir un courant suffisant dans l'anneau de stockage.

2.2 La ligne biomédicale (ID17)

2.2.1 Présentation

La ligne biomédicale de l'ESRF (ID17, pour *Insertion Device 17*) est une ligne de lumière principalement dédiée aux applications médicales du rayonnement synchrotron [Le B 95, Thom 00, Suor 03, Four 09]. De nombreux travaux de recherche sur cette ligne sont dirigés vers le développement de nouvelles méthodes d'imagerie médicale (tomographie quantitative [Elle 02], angiographie coronarienne [Elle 00], imagerie de perfusion cérébrale [Adam 05b], imagerie par contraste de phase [Brav 13]) et de techniques innovantes de radiothérapie pour le traitement des tumeurs cérébrales essentiellement [Dema 10] (radiothérapie stéréotaxique par rayonnement synchrotron (SSRT) [Adam 06, Boud 05], radiothérapie par mini-faisceaux [Dema 11, Dema 12] et radiothérapie par micro-faisceaux (MRT) [Slat 92, Lais 99, Lais 03]).

Des descriptions détaillées de l'instrumentation de la ligne médicale ont été publiées précédemment [Elle 99, Nemo 07, Reni 08].

La ligne de lumière ID17 se décompose en deux stations expérimentales situées le long du même faisceau. L'usage du faisceau ne peut donc pas se faire simultanément dans les deux stations expérimentales. Une première salle expérimentale se situe à 37 m de la source et est dédiée aux expériences en MRT. Le faisceau utilisé dans cette cabine est de petites dimensions (74.1×3.7 mm au maximum), blanc (polychromatique) ou monochromatique et très intense (une dizaine de kGy/s).

La seconde cabine est dédiée à la SSRT et à l'imagerie (tomographique et radiographique). L'ensemble des expériences réalisées dans ce travail a été conduit dans cette deuxième cabine expérimentale. Seules les caractéristiques de cette partie de la ligne seront détaillées dans la suite.

2.2.2 Caractéristiques du faisceau (station expérimentale 2)

Le faisceau synchrotron produit sur cette ligne de lumière est généré par un *wiggler* et possède plusieurs spécificités nécessaires pour le développement des techniques décrites ci-dessus :

- Le rayonnement électromagnétique produit sur ID17 est caractérisé par sa forte intensité (de l'ordre de 10^{14} $ph/s/0.1\%/mrad$). Il est cinq ordres de grandeur plus intense que celui

d'un tube à rayons X conventionnel utilisé par un scanner (cf. Fig. 2.4). Cette très forte intensité permet de sélectionner les rayons X dans une bande passante énergétique très fine ($\Delta E/E = 10^{-3}$) grâce à un monochromateur (cf. paragraphe 2.2.3) tout en disposant d'un débit de fluence suffisamment intense (de l'ordre de $10^{12} \text{ ph/s/cm}^2$) pour l'imagerie médicale et la radiothérapie. En effet, un faisceau monochromatique permet de s'affranchir des effets indésirables de durcissement du faisceau et de quantifier les coefficients d'atténuation avec précision.

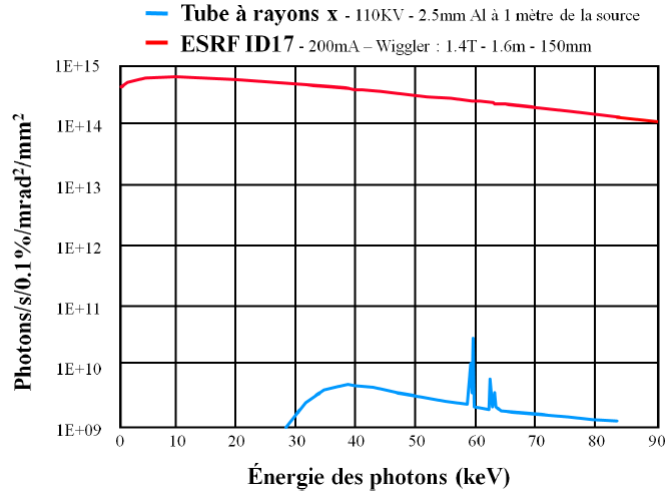


FIGURE 2.4 – Comparaison des brillances en énergie d'un tube à rayons X classique et du faisceau synchrotron issu de la ligne médicale ID17. La brillance correspond à la densité du flux photonique par unité d'angle solide et par 0.1% de bande passante. Le flux de photons est 5 ordres de grandeur plus grand que celui fourni par un tube conventionnel, et ce sur une large bande d'énergie.

- Le spectre en énergie exploitable sur ID17 est compris entre 25 et 150 keV . Cette gamme d'énergie offerte par cette ligne est différente de celle d'un accélérateur linéaire conventionnel utilisé en radiothérapie (6-20 MV). Les processus d'interactions prépondérants sont différents à ces énergies et permettent d'explorer d'autres méthodes d'imagerie et de traitement par rayons X .
- Le faisceau produit est stable et très faiblement divergent (1 mrad horizontalement et 0.1 mrad verticalement). La seconde cabine est située à 151 m pour obtenir un faisceau X en forme de "pinceau", quasiment parallèle et assez étendu (15 cm de large et jusqu'à 15 mm d'épaisseur), indispensable pour les applications médicales cliniques citées ci-dessus. Cette géométrie quasi-parallèle permet de placer l'échantillon loin du détecteur ($\sim 6\text{m}$), pour s'affranchir du rayonnement diffusé, par exemple, qui induit du flou et dégrade la résolution spatiale des images [Dilm 92, Thom 00].
- Enfin, les cohérences spatiale et temporelle du faisceau permettent son utilisation pour des techniques d'imagerie innovantes telles que l'imagerie par contraste de phase.

2.2.3 Monochromateur de tomographie et harmoniques

Le monochromateur de tomographie est situé en amont de la salle d'expérimentation. Il permet de transformer le faisceau blanc incident en un faisceau monochromatique d'énergie réglable entre 25 et 150 *keV* et de largeur spectrale très fine ($\Delta E/E = 10^{-3}$). Ce monochromateur est utilisé pour toutes les expériences de tomographie quantitative et de radiothérapie par rayonnement synchrotron (SRCT et SSRT) décrites dans ce manuscrit. L'énergie utilisée pour ces expériences est généralement de 80 *keV*.

Le monochromateur est constitué de deux cristaux de silicium courbes d'orientation cristalline

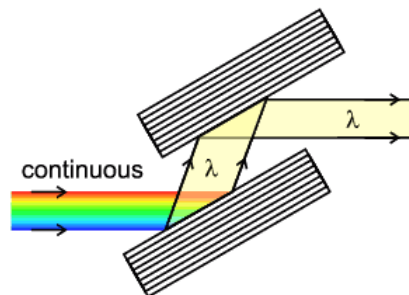


FIGURE 2.5 – Illustration schématique d'un monochromateur à double cristaux : le faisceau polychromatique incident est transformé en un faisceau monochromatique dont l'énergie dépend de l'angle d'incidence. Le faisceau réfracté est ramené dans le plan horizontal après avoir traversé les deux monocristaux.

(111), montés en géométrie de Laue [Suor 00]. On utilise le faisceau réfracté : le faisceau est ramené dans le plan horizontal après avoir traversé les deux monocristaux (cf. Fig. 2.5). L'énergie et l'orientation du faisceau monochromatique sont adaptées aux besoins de l'expérience en réglant l'angle d'incidence θ et la distance qui sépare les deux cristaux respectivement.

Pour une valeur de θ donnée, la formule de Bragg pour ce type de cristal autorise la réflexion de la seconde harmonique Si(3 3 3). Sa contribution au faisceau est très faible (1 % environ). La contribution des harmoniques Si (2 2 2) est négligeable [Suor 00]. L'énergie effective du faisceau est ainsi donnée par l'équation :

$$E_{effective} = x \times E_0 + (1 - x) \times E_H \quad (2.1)$$

où E_0 est l'énergie nominale du faisceau, $(1 - x)$ est le taux d'harmonique en % et E_H est l'énergie de l'harmonique d'ordre 3 égale à $3 \times E_0$.

Le taux d'harmoniques dépend de plusieurs paramètres de réglages du faisceau :

- Il augmente quand l'espace ou le *gap* du *wiggler* diminue, c'est à dire lorsque le champ magnétique augmente [Suor 00]. La proportion d'harmoniques peut être diminuée en augmentant cet espace au détriment de la fluence photonique.
- Il diminue quand l'énergie du faisceau augmente. En effet, l'intensité du faisceau décroît avec l'énergie (cf. Fig. 2.4). Par conséquent, l'intensité des harmoniques diminue aussi.
- Il augmente avec l'épaisseur de plexiglas utilisée pour atténuer le faisceau en amont de la salle

expérimentale à cause du durcissement du faisceau. Il faut toutefois trouver un compromis entre le flux de photons incidents et l'élimination des harmoniques.

- Il augmente aussi avec les dimensions de l'objet imagé/irradié ce qui impacte le faisceau transmis derrière l'objet.

Typiquement, nous avons 1 à 3% de taux d'harmoniques entre 20 et 80 *keV* [Elle 02]. Ces harmoniques détériorent la monochromaticité du faisceau et limitent la sélectivité énergétique du dispositif, ce qui peut affecter la qualité des images acquises en tomographie et l'exactitude des mesures quantitatives. Une estimation du taux d'harmoniques à 80 *keV* sera effectuée dans le chapitre 8.

2.3 La tomodensitométrie quantitative par rayonnement synchrotron (SRCT)

2.3.1 Principe de la tomographie par rayons *X*

La tomographie est une technique d'imagerie non destructive, très répandue en imagerie médicale. Elle permet, par la résolution d'un problème mathématique, de reconstruire l'objet imagé en 3D et de visualiser son contenu en coupes dans les 3 plans à partir d'une série de mesures effectuées depuis l'extérieur. Le principe de cette méthode repose sur la mesure, pour différentes incidences angulaires, des profils d'atténuation des rayons *X* transmis à travers l'objet (ou le patient).

Si le rayonnement diffusé est négligé, la fluence ϕ reçue au niveau du détecteur correspond à l'atténuation du faisceau primaire par les matériaux composant l'objet imagé le long de la trajectoire du faisceau. Elle est exprimée par la loi de Beer-Lambert :

$$\phi = \phi_0 \cdot e^{-\int \mu_i(z) dz} \quad (2.2)$$

où ϕ_0 est la fluence du faisceau primaire, μ_i sont les coefficients d'atténuation linéique des différents matériaux et z l'épaisseur du matériau traversée par le faisceau.

La plupart des méthodes d'acquisition actuelles en tomographie sont numériques. L'équation 2.2 exprimée pour un milieu continu devient discrète :

$$\phi(x, y) = \phi_0 \cdot e^{-\sum \mu_i z_i(x, y)} \quad (2.3)$$

Le principe reste strictement identique, cependant des interpolations sont nécessaires pendant la reconstruction pour tenir compte de la contribution partielle de chaque pixel des lignes de rétroprojection.

Cette mesure est répétée pour plusieurs angles de projection autour de l'objet pour pouvoir reconstruire correctement une coupe tomographique. Ces angles peuvent être répartis sur 360° ou 180° en supposant que les angles au-delà donnent une information symétrique.

Concrètement, pour collecter l'information sous différents angles de projection, la source de rayons *X* et le détecteur peuvent tourner sur 360° autour du patient fixe, comme c'est le cas des scanners conventionnels. Une autre façon de faire est de fixer le faisceau et le détecteur tandis que le patient tourne sur lui-même comme nous faisons en tomographie par rayonnement synchrotron

avec une géométrie parallèle et une demi-acquisition. Le dispositif expérimental utilisé en SRCT est illustré dans la figure 2.6.

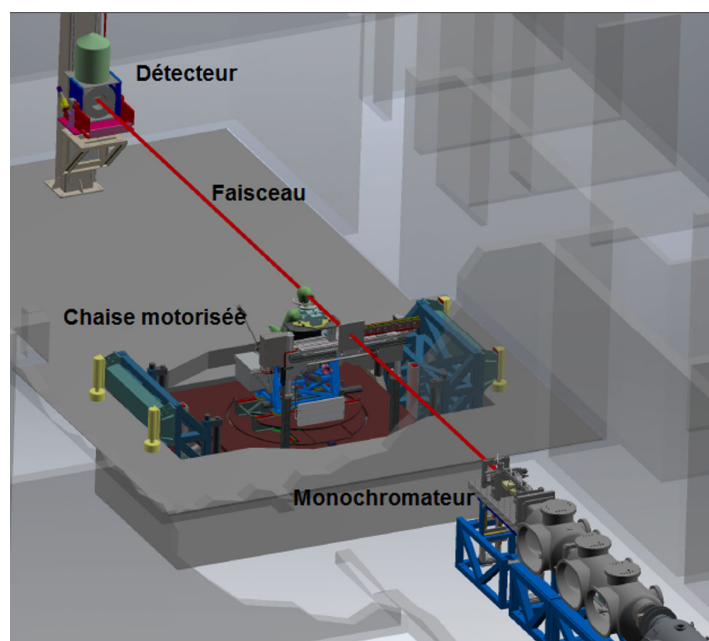


FIGURE 2.6 – Dispositif expérimental pour la tomographie quantitative par rayonnement synchrotron. À l'entrée de la cabine expérimentale, le faisceau monochromatique est fixe et mesure jusqu'à 150 mm en largeur et 0.5 à 3 mm en hauteur selon l'épaisseur de coupe voulue. Une chaise motorisée permet la rotation et le balayage vertical du patient/échantillon afin d'acquérir les projections nécessaires pour la reconstruction tomographique. Un détecteur Germanium est aligné avec le faisceau à une distance d'environ 6 m par rapport à l'échantillon.

ϕ_0 est obtenu en mesurant la réponse du détecteur en l'absence d'objet dans le faisceau. C'est ce que nous appelons "*white field*" et utilisons pour normaliser les sinogrammes avant la reconstruction des images.

2.3.2 Demi-acquisition tomographique

La demi-acquisition tomographique est une méthode de reconstruction tomographique. Elle permet de reconstruire un objet entièrement quand celui-ci ne rentre pas dans le champ de vue du détecteur. Le principe de fonctionnement de cette méthode est illustré dans la figure 2.7.

Le centre de rotation est placé au niveau du bord de l'objet imagé plutôt que de son centre géométrique classiquement utilisé. Les projections angulaires sont effectuées sur 360° pendant que l'objet est en rotation autour de lui-même. Ainsi, les projections entre 0 et π permettent d'acquérir une première partie de l'information de l'objet tandis que les projections entre π et 2π permettent d'obtenir la partie complémentaire de l'objet (qui est en dehors champ de vue entre 0 et π).

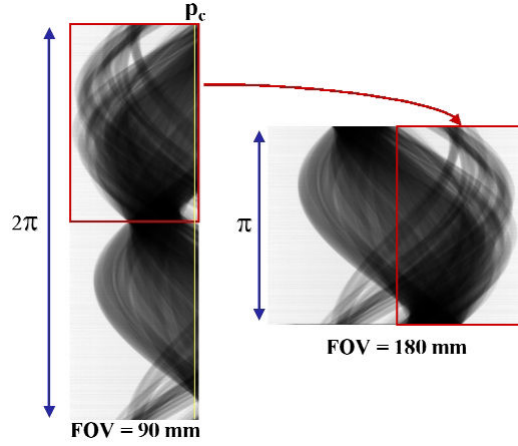


FIGURE 2.7 – Illustration du principe de reconstruction du sinogramme avec la méthode de la demi-acquisition tomographique.

Le sinogramme est alors découpé en deux parties correspondant aux deux intervalles angulaires. Par symétrie, l'objet est ainsi reconstitué en entier jusqu'à une largeur totale de 28 cm à l'ESRF (ID17).

2.3.3 Reconstruction par rétroprojection filtrée

Les projections acquises sous différents angles de projection sont empilées pour former ce qu'on appelle un sinogramme. Chaque ligne du sinogramme représente un profil d'atténuation pour un angle donné (cf.figure 2.8).

La rétroprojection est une méthode analytique qui consiste à inverser analytiquement la projec-

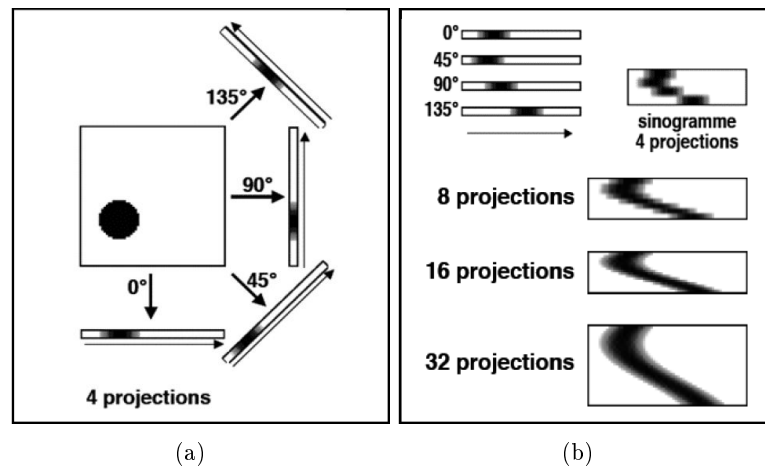


FIGURE 2.8 – (a) Acquisition des projections d'un objet et (b) construction du sinogramme correspondant [Inst 08].

tion. La rétroprojection simple des projections permet d'obtenir une image relativement proche de ce que l'on attend mais qui contient des artéfacts en étoile dans les zones sans matière. C'est pour cela, qu'on fait appel à la rétroprojection filtrée, méthode la plus répandue pour la reconstruction d'images médicales.

En résumé, le processus de calcul de la rétroprojection filtrée est le suivant :

- Calcul des transformées de Fourier des projections (passage dans l'espace fréquentiel).
- Multiplication de chaque ligne du sinogramme par un filtre. Cette étape est essentielle pour s'affranchir des artéfacts en étoile caractéristiques de cette méthode. Elle fait appel à des filtres qui annulent la composante continue de l'image et amplifient les hautes fréquences (Rampe, Hann ...). Certains filtres amplifient beaucoup les hautes fréquences, il est donc nécessaire de réduire le bruit en associant un filtre lissant.
- Calcul par transformée de Fourier inverse de la projection filtrée.
- Rétroprojection des projections filtrées.

La figure 2.9 montre un exemple de la performance de la rétroprojection filtrée d'un objet circulaire en variant le nombre de projections : plus le nombre de projections est élevé, plus réaliste sera l'image reconstruite et moins les artéfacts en étoile seront nombreux.

L'information contenue dans les pixels d'une image tomographique est directement liée au coefficient d'atténuation linéique du matériau. En SRCT, les images sont exprimées directement en coefficients d'atténuation linéique des matériaux ou des tissus μ . En tomographie conventionnelle, ces coefficients sont convertis en nombres CT ou unités Hounsfield définies telles que :

$$NCT = 1000 \times \frac{\mu - \mu_{eau}}{\mu_{eau}} \quad (2.4)$$

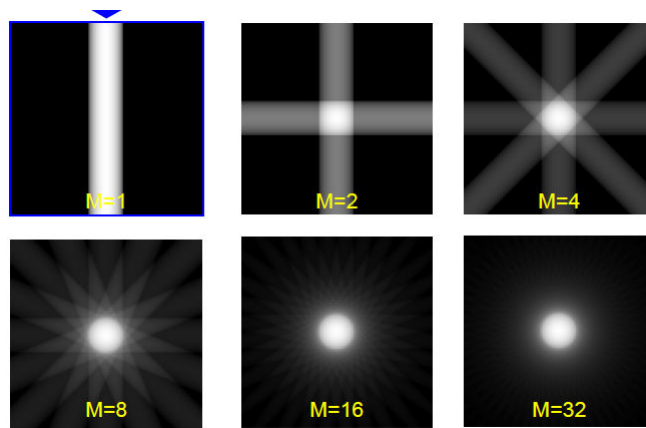


FIGURE 2.9 – Tomographie d'un objet circulaire : Effet du nombre de projections M sur la reconstruction par rétroprojection filtrée.

2.3.4 Système de mobilisation du patient

À l'entrée de la cabine expérimentale, le faisceau mesure jusqu'à 15 *cm* de large et 0.5 à 3 *mm* d'épaisseur suivant l'épaisseur de coupe voulue. Le faisceau étant fixe, les images tomographiques sont réalisées à l'aide d'un support tomographique appelé "la chaise du patient" comme montré dans la figure 2.6 [Dabi 01]. Cette chaise peut se déplacer verticalement pour scanner l'échantillon. La vitesse de translation verticale est de 500 *mm/s* maximum avec une précision de $\pm 5\%$. Le plateau tomographique tourne à une vitesse de rotation maximale de 180 $^{\circ}/s$ avec une précision de $\pm 5\%$. Pour compléter le système, deux translations horizontales permettent de centrer l'échantillon (ou le patient) sur le centre de rotation du plateau tomographique.

2.3.5 Système de détection de ID17

Le système de détection est constitué d'un détecteur semi-conducteur au Germanium (HPGe) de haute pureté (Eurisys Mesures[®], Lingolsheim, France) refroidi à l'azote liquide et d'une électronique de mesure d'une grande dynamique (16 *bits*)(Novelec[®], Meylan, France) [Elle 99].

La géométrie du détecteur au Germanium est représentée dans la figure 2.10. C'est un cristal monolithique dopé *p*, de 2 *mm* d'épaisseur, 150 *mm* de longueur et 20 *mm* de hauteur. Il est composé de deux lignes parallèles de 432 éléments (pixels) chacune, espacées de 0.5 *mm* et électriquement indépendantes pour permettre l'acquisition simultanée de deux images utiles, notamment pour la tomographie bi-énergie [Dilm 97] et la tomographie par soustraction autour du seuil K [Elle 02].

La résolution spatiale horizontale dépend de la dimension des pixels (350 μm de large et 10 *mm* de

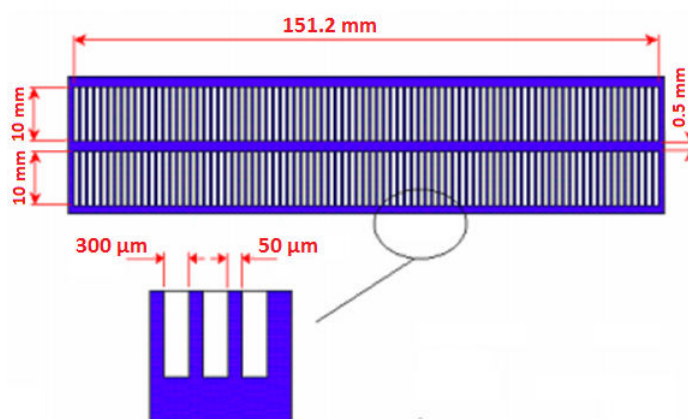


FIGURE 2.10 – Représentation schématique du détecteur au Germanium composé de deux lignes indépendantes de 432 éléments de 350 μm [Elle 99].

haut). Chaque pixel est relié à un pré-amplificateur suivi d'un convertisseur analogique-numérique 16 *bits*. Le gain est choisi sur une échelle de huit valeurs différentes pour s'adapter à la dynamique de l'image.

Ce détecteur est d'une très bonne efficacité aux énergies utilisées pour les applications en imagerie développées sur la ligne biomédicale. Elle approche 100% à 33 *keV* et vaut environ 45% à 99 *keV*

(énergie de l'harmonique d'ordre 3) [Elle 02, Pete 03]. De plus, à ces énergies, l'effet prépondérant d'atténuation des photons est l'effet photoélectrique qui produit des photoélectrons de très faible parcours moyen. La contamination des signaux entre les pixels du détecteur est donc minime. Les autres avantages de ce détecteur sont son excellente linéarité due à la conversion directe des photons en électrons et son faible bruit qui n'excède pas le signal produit par quelques photons de 33 keV [Elle 99].

Le détecteur est monté sur un système motorisé qui permet sa translation et son alignement par rapport au faisceau.

2.3.6 Quantification de concentrations absolues par soustraction temporelle

Une des applications de la tomographie par rayonnement synchrotron monochromatique est la détermination des concentrations d'un agent de contraste par soustraction temporelle [Elle 02]. La soustraction temporelle est une méthode qui peut être utilisée quand l'échantillon biologique imagé ne comprend pas de structures en mouvement. Une image de référence avant l'injection du produit de contraste est alors soustraite d'un jeu d'images acquises après l'injection. Cette méthode a été utilisée très souvent lors de travail pour la quantification d'un produit de contraste iodé dans des fantômes mais aussi des métastases cérébrales de sujets humains.

Les images reconstruites en SRCT sont des images résolues en coefficients d'atténuation linéique. Pour calculer les concentrations exactes d'un produit de contraste nous utilisons la méthode de soustraction temporelle dont le raisonnement est expliqué ci-dessous.

Le coefficient d'atténuation volumique d'un mélange $\left(\frac{\mu}{\rho}\right)_{mélange}$ de masse M composé de i matériaux de masse m_i et de coefficients d'atténuation volumique $\left(\frac{\mu}{\rho}\right)_i$ peut être exprimé selon l'équation :

$$\left(\frac{\mu}{\rho}\right)_{mélange} = \sum_i \frac{m_i}{M} \left(\frac{\mu}{\rho}\right)_i \quad (2.5)$$

Pour une solution aqueuse d'iode, cette équation devient :

$$\left(\frac{\mu}{\rho}\right)_{solution,iode} = \frac{m_{iode}}{M} \left(\frac{\mu}{\rho}\right)_{iode} + \frac{m_{eau}}{M} \left(\frac{\mu}{\rho}\right)_{eau} \quad (2.6)$$

En sachant que $M = m_{iode} + m_{eau}$ et en supposant des faibles concentrations d'iode [I] ($\rho_{eau} \sim \rho_{mélange} = 1g/cm^3$ et $1 - [I] \sim 1$), le développement de l'équation 2.6 donne l'expression de la concentration d'iode [I] exprimée en fonction des coefficients d'atténuation linéique :

$$[I](mg/mL) = \frac{(\mu_{mélange} - \mu_{eau})(cm^{-1})}{\left(\frac{\mu}{\rho}\right)_{iode}(cm^2/g)} \times 1000 \quad (2.7)$$

Pratiquement, deux séries d'images avant et après injection sont acquises. Pour obtenir la concentration d'iode en g/mL dans une tumeur par exemple, il suffit de soustraire les deux séries d'images résolues en coefficients d'atténuation linéique (cm^{-1}) et de diviser par la valeur de $\left(\frac{\mu}{\rho}\right)_{iode}$ tabulée à l'énergie du faisceau et exprimée en cm^2/g (National Institute of Standards and Technology,

(*NIST*), [Berg 10]).

L'exactitude (ou la justesse de la mesure) et la précision des mesures de concentrations en tomographie quantitative ont été évaluées lors d'études sur fantômes [Elle 02, Dilm 97]. À 33 keV l'exactitude est inférieure à 10% pour des concentrations d'iode supérieures à 100 $\mu\text{g/mL}$. La précision est de l'ordre de $10^{-3} - 10^{-4}$ mg/mL environ.

2.4 La radiothérapie stéréotaxique par rayonnement synchrotron (SSRT)

2.4.1 Origines et principe de la SSRT

La radiothérapie stéréotaxique par rayonnement synchrotron (*Stereotactic Synchrotron Radiation Therapy* (SSRT)) est une technique de radiothérapie renforcée par la photo-activation d'éléments lourds. Son principe repose sur l'accumulation sélective d'éléments lourds (numéro atomique élevé) dans la tumeur, sous la forme d'un agent de contraste ou de nanoparticules, avant une irradiation stéréotaxique avec des rayons X monochromatiques et de faible énergie, issus d'une source synchrotron.

Les fondements de la SSRT découlent directement des travaux de Norman *et al.* dans les années 80, suite à la découverte de l'augmentation des aberrations chromosomiques et des dommages dans les lymphocytes des patients, lors des examens radiologiques et des angiographies cardiaques, utilisant des agents de contraste iodés [Adam 77, Norm 78a, Coch 80, Coch 82]. Callisen et ses collaborateurs ont expliqué cette toxicité sur les lymphocytes par une augmentation de la dose déposée dans le sang en présence d'iode [Call 79]. Ils ont introduit la notion du facteur d'augmentation de dose (*Dose Enhancement Factor* (DEF)) qui correspond au rapport des doses déposées dans un milieu contenant de l'iode ($D_{\text{milieu, iode}}$) et dans un milieu en absence de cet élément (D_{milieu}) :

$$DEF = \frac{D_{\text{milieu, iode}}}{D_{\text{milieu}}} \quad (2.8)$$

Il a été montré que l'augmentation de dose est fortement dépendante de l'énergie des photons utilisés et de la concentration d'agent de contraste, et qu'elle est spécifique aux rayons X [Norm 78a, Daws 88, Mell 83]. Ces études ont confirmé que l'augmentation de dose est due au renforcement de l'effet photo-électrique des rayons X (section efficace élevée) sur les atomes lourds d'iode aux faibles et moyennes énergies (<120 keV).

La figure 2.11(a) montre la prédominance du processus de l'effet photo-électrique pour des photons de faible énergie et quand le Z du milieu d'interaction est élevé. Dans le cas particulier de l'iode, les coefficients d'atténuation linéiques, qui reflètent la probabilité d'interaction des photons avec la matière, sont plus élevés que pour l'eau (tissus mous) aux faibles et moyennes énergies (cf. Fig. 2.11(b)).

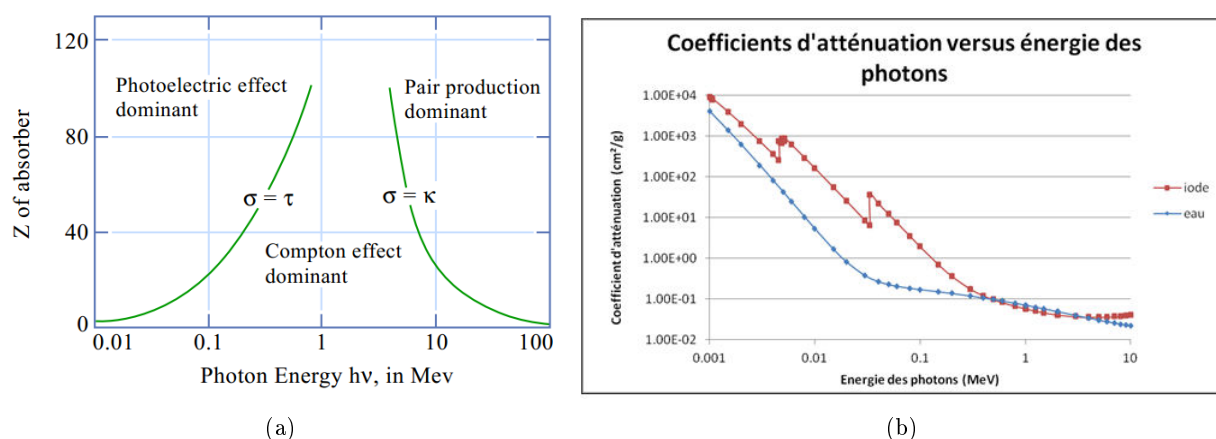


FIGURE 2.11 – (a) Prédominance des principaux processus d'interaction des photons dans la matière en fonction de leur énergie et du numéro atomique Z de la cible. Figure adaptée de [Abde 10]. (b) Coefficients d'atténuation de l'iode et de l'eau en fonction de l'énergie des photons (données extraites de NIST (National Institute of Standards and Technology, XCOM)).

2.4.2 Potentiel pour la radiothérapie ?

Il a paru rapidement intéressant de tirer parti de l'effet différentiel, entre les cellules irradiées à proximité de l'agent de contraste (les cellules tumorales) et les tissus sains, au profit des applications thérapeutiques sur des tumeurs cérébrales. En effet, on arrive à obtenir une accumulation spécifique du produit de contraste dans la tumeur par la rupture de la barrière hémato-encéphalique, inhérente à ce type de pathologie [Carm 00b].

La mise en œuvre et l'optimisation de cette thérapie soulèvent des interrogations sur les points suivants :

- La dose reçue par l'os du crâne. En effet, dans cette gamme d'énergie, le faisceau est fortement atténué dans les tissus et la dose à l'os du crâne est susceptible d'être importante à cause de la densité élevée de ce milieu.
- La modalité d'injection de l'agent de contraste et les quantités d'atomes lourds administrés dans la tumeur au moment de l'irradiation. Pour que l'augmentation de dose accroisse l'effet différentiel, la concentration du produit de contraste doit être suffisante et stable dans la tumeur.

Mello *et al.* ont été les premiers à proposer d'utiliser cette augmentation de dose délétère pour améliorer l'efficacité de la radiothérapie dans le cas de tumeurs cérébrales.

La figure 2.12 compare les rendements en profondeur tracés dans un fantôme de tête humaine portant une tumeur chargée en iode de 4 mg/mL d'iode, pour une irradiation avec des photons γ (1.25 MeV) et pour des rayons X (60 keV) [Mell 83].

À dose égale déposée dans la tumeur, l'irradiation de basse énergie en présence d'iode permet de diminuer fortement la dose aux tissus sains, en amont et en aval de la tumeur par rapport à une irradiation avec le faisceau de Cobalt. La principale limitation concerne la dose à l'os qui atténue

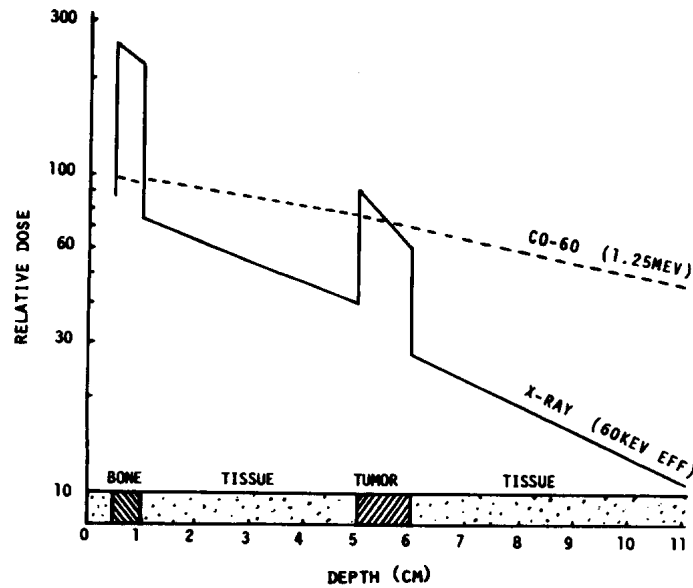


FIGURE 2.12 – Rendement en profondeur dans un cerveau obtenu pour une irradiation à 60 keV contenant une tumeur perfusée (4 mg/mL d'iode) et comparaison avec le rendement en profondeur obtenu à 1.25 MeV (Cobalt), d'après Mello *et al.* [Mell 83].

fortement les rayons X de basse énergie. Il a été proposé, plus tard, de réduire cette dose à l'os en multipliant le nombre d'incidences des faisceaux, en utilisant des plans non coplanaires ou en répartissant géométriquement cette dose par arc-thérapie [Mesa 99].

Concernant le dernier point, Norman *et al.* ont montré que l'agent de contraste peut rester dans la tumeur pendant plus d'une heure [Norm 78b]. Les concentrations en iode ont été mesurées à partir des images de scanner de deux patients et étaient égales à 2.7 et 4 mg/mL [Mell 83]. Les auteurs ont cependant souligné le fait que beaucoup de tumeurs ne fixent pas suffisamment d'agent de contraste. Ils ont ainsi proposé de perfuser les tumeurs par voie directe et ont montré la faisabilité de cette méthode dans des carcinomes implantés chez le lapin.

D'autres solutions ont été proposées pour augmenter la concentration d'iode dans la tumeur telles que l'administration par voie artérielle et la modification de la perméabilité des vaisseaux [Mesa 99].

De nombreux essais pré-cliniques ont été menés sur des tumeurs implantées chez le lapin [Iwam 87, Iwam 90, Norm 91] et sur des tumeurs spontanées du chien [Iwam 93, Norm 97]. Les résultats encourageants de ces études ont motivé le premier essai clinique.

2.4.3 Premier essai clinique

Un essai clinique de phase I a été réalisé à la fin des années 90 par Rose *et al.* dont le but principal était de démontrer la faisabilité et la sécurité de la technique chez l'Homme [Rose 99].

Huit patients portant des métastases multiples au cerveau ont été traités. Les irradiations étaient

effectuées en arc-thérapie dynamique à l'aide d'un scanner dont le collimateur avait été modifié, afin de produire un faisceau fin de thérapie au lieu d'un faisceau divergent de diagnostic. Ce dispositif de scanner adapté était nommé le CTRx.

Une dose totale de 25 Gy était prescrite et délivrée en trois à cinq fractions de 5 Gy par semaine, en complément d'une irradiation cérébrale totale (40 Gy), délivrée avec un faisceau de 6 MV. Il est difficile de conclure sur la survie des patients qui étaient en phase terminale. Néanmoins, les résultats de survie rapportés par les auteurs étaient encourageants et compris entre 3 et 41 mois pour les huit patients.

Afin de délivrer 5 Gy à l'aide du CTRx, 50 à 60 rotations du tube à rayons X étaient nécessaires. Le faible débit de dose du tube demandait des temps d'irradiation très longs (45 min environ) et introduisait par conséquent des problèmes de refroidissement du tube. Cette technique a été finalement abandonnée pour ces raisons, nécessitant de surcroît plusieurs injections d'iode entre les phases de refroidissement du tube.

2.4.4 Vers un faisceau monochromatique

Solberg *et al.* ont publié les premiers résultats de simulation Monte Carlo (MCNP4) pour modéliser l'utilisation du CTRx combinée avec la présence de 5 mg/mL d'iode dans la tumeur chez un patient. Ils ont évalué également les facteurs d'augmentation de dose pour différentes tailles de champs [Solb 92].

Quelques années plus tard, Mesa et ses collaborateurs ont évalué les distributions de dose et leur uniformité, par Monte Carlo, pour une tumeur perfusée d'iode à différentes concentrations et en variant le nombre d'arcs utilisés [Mesa 99].

En conclusion de ces deux études, les auteurs suggèrent que l'utilisation d'un faisceau monochromatique permettrait une meilleure optimisation de l'effet différentiel, une meilleure pénétration du faisceau, une dose plus uniforme dans la tumeur (absence de durcissement de faisceau) et une diminution de la dose à l'os.

Cette constatation fait du rayonnement synchrotron un outil de prédilection pour ce type de radiothérapie. En effet, ce rayonnement offre un faisceau intense (cf. section 2.2.2, figure 2.4) et un débit de dose important de l'ordre du Gy/min. Ce qui permet de sélectionner une bande passante en énergie et d'obtenir un faisceau de rayons X quasi-monochromatique ($\delta E/E = 10^{-3}$).

2.4.5 Études dosimétriques pour la SSRT

Ces hypothèses ont été confirmées par les travaux de Boudou *et al.*, qui ont étudié les profils de dose par simulation Monte Carlo (MCNPX) d'une tumeur contenant différentes concentrations d'iode [Boud 05]. Une comparaison entre le spectre polychromatique du CTRx (GE 9800CT) et un faisceau monochromatique à différentes énergies a été effectuée.

La figure 2.13 montre les résultats obtenus de cette comparaison.

Ces résultats démontrent l'avantage d'utiliser un faisceau monochromatique pour diminuer la

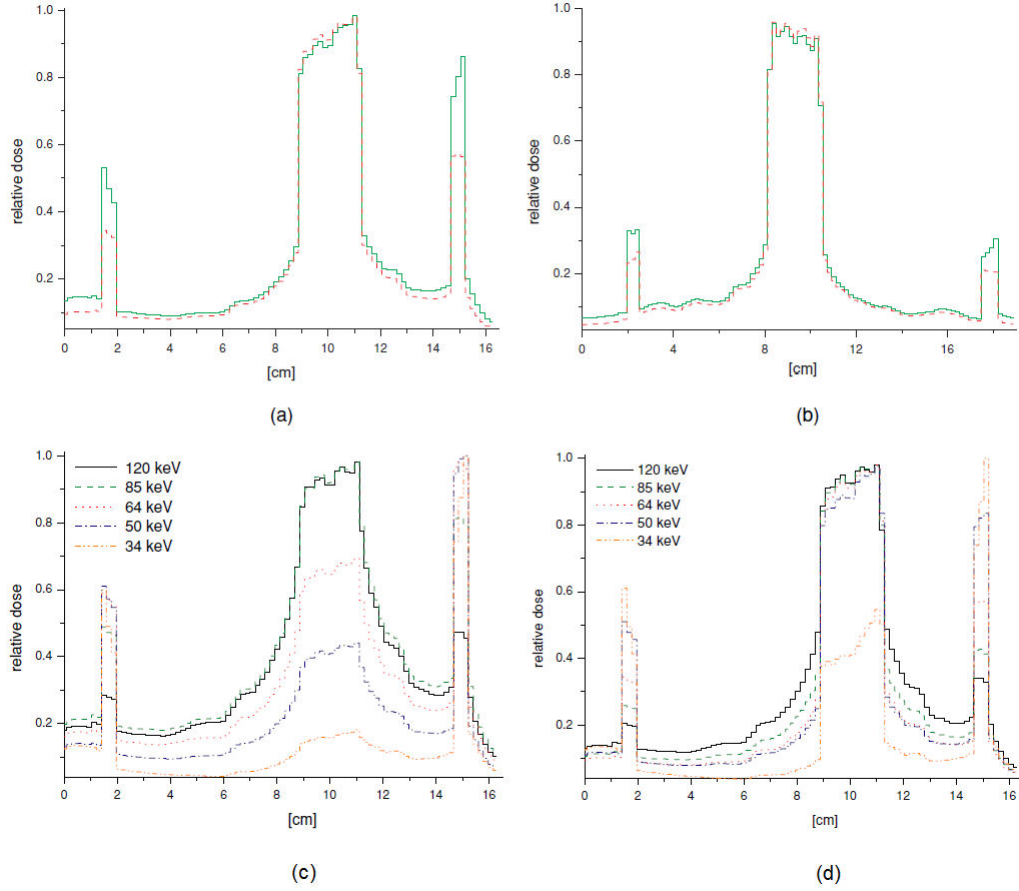


FIGURE 2.13 – (a) Profils de dose normalisés selon les directions latérale gauche-droite (b) et antéro-postérieure d'un volume cible chargé de 10 mg/mL d'iode. Courbe pleine (en vert) : Spectre polychromatique du scanner GE 9800CT (énergie effective de 64 keV) ; courbe en pointillée (en rouge) : faisceau monochromatique de 64 keV . Profils de dose normalisés à travers le fantôme tête pour différentes énergies (c) en présence (d) et en absence de 10 mg/mL d'iode. D'après Boudou *et al.* [Boud 05].

dose reçue à l'os d'un facteur allant jusqu'à 32% par rapport à une irradiation polychromatique. Pour irradier une tumeur contenant 10 mg/mL d'iode, une énergie égale à 120 keV semble offrir le meilleur effet différentiel tout en minimisant la dose à l'os.

Les résultats satisfaisants de nombreuses études menées dans notre équipe, *in vitro* [Cord 04, Joub 05] et *in vivo* [Adam 03, Adam 05a, Adam 08] ont encouragé la réalisation d'essais cliniques au synchrotron européen de Grenoble.

Afin de démarrer les essais cliniques à l'ESRF, Edouard *et al.* ont travaillé sur l'optimisation des plans de traitement pour la SSRT [Edou 10]. Ils ont utilisés un code Monte Carlo (MCNPX) et un fantôme d'une tête humaine, contenant une cible chargée de 10 mg/mL de divers éléments lourds (iode, Gadolinium et Or).

La figure 2.14 montre les facteurs d'augmentation de dose (DEF) en fonction de l'énergie d'une tumeur placée au centre du fantôme analytique et contenant 10 mg/mL d'iode, de gadolinium ou d'or.

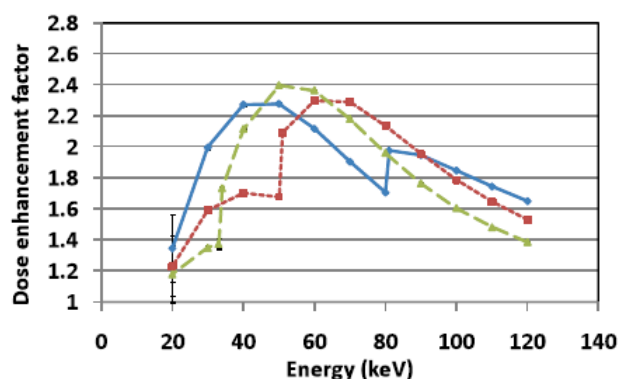


FIGURE 2.14 – Facteurs d'augmentation de dose (DEF) en fonction de l'énergie du faisceau à rayons X d'une tumeur placée au centre du fantôme analytique et contenant 10 mg/mL d'iode (vert), de gadolinium (rouge) ou d'or (bleue). D'après Edouard *et al.* [Edou 10].

La gamme d'énergie optimale pour ces trois éléments est comprise entre 50 et 90 keV . Ces facteurs de DEF étaient en accord avec d'autres résultats mesurés [Rose 99] ou simulés [Verh 05] auparavant. Pour l'iode, une énergie égale à 80 keV semblait être un bon compromis entre une bonne pénétration du faisceau pour la thérapie, une obtention d'un facteur d'augmentation de dose bénéfique pour le patient et une réduction de la dose à l'os. Le DEF, dans ce cas, était égal à 1.96. Cela veut dire qu'1 mg/mL d'iode dans la cible équivaut à 10% d'augmentation locale de la dose environ.

D'autre part, les auteurs ont comparé les histogrammes dose-volume et les profils de dose obtenus avec des calculs Monte Carlo utilisant un ou trois arcs dynamiques et un nombre fini de faisceaux (nombre pair de faisceaux équi-pondérés ou nombre impair) afin d'optimiser la balistique du traitement.

Ils ont montré qu'une irradiation en arc-thérapie offrait la meilleure distribution de dose. L'utilisation de trois arcs dynamiques réduisait significativement la dose à l'os mais augmentait légèrement la dose aux tissus sains si la forme du champ n'est pas adaptée à la forme de la tumeur projetée. L'irradiation avec dix faisceaux équi-pondérés donnait des résultats proches que ceux obtenus avec un arc dynamique pour une tumeur excentrée. L'utilisation d'un nombre impair de faisceaux (sept ou neuf) permettait de réduire les points chauds (dose élevées en un point) au détriment d'une distribution homogène de la dose dans la cible [Prez 09, Edou 10].

2.4.6 Utilisation clinique du faisceau synchrotron

Suite à tous ces travaux prometteurs, la SSRT fait l'objet d'essais cliniques de phase I et II chez l'Homme depuis Juin 2012. Le but de ces essais est de démontrer la tolérance, la faisabilité et l'absence d'effets secondaires et de toxicité du traitement.

L'étude concerne le traitement de petites métastases cérébrales (diamètre < 3 cm) localisées dans la

région sustentorielle du cerveau. Une injection intra-veineuse d'iode sous forme d'agent de contraste (Ioméron® 400) est réalisée en amont de la radiothérapie synchrotron. Cet agent de contraste a été choisi car il a l'avantage d'être couramment utilisé pour de nombreux examens d'imagerie, ses effets secondaires sont ainsi connus et bien maîtrisés.

Les irradiations sont effectuées avec un faisceau monochromatique de 80 *keV*. Une seule fraction de 5 *Gy* est pour le moment délivrée au synchrotron, le complément de la dose étant assurée par le CHU de Grenoble dans le cadre d'un traitement conventionnel de stéréotaxie (6 Gy le lendemain, suivie de deux fractions de 11 Gy à deux jours d'intervalle).

La cabine de traitement de la ligne biomédicale de l'ESRF est représentée dans la figure 2.15.

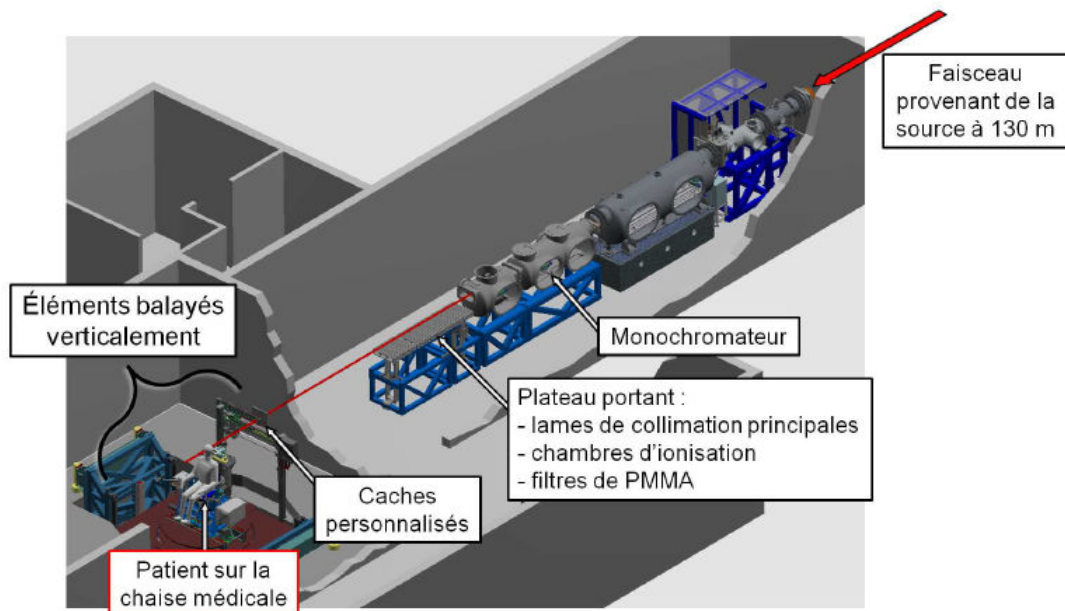


FIGURE 2.15 – Partie terminale de la ligne biomédicale ID17 à l'ESRF (située à 130-150 m de la source) et cabine de traitement SSRT. Un monochromateur, des filtres de PMMA et des chambres d'ionisation par transmission servent à régler le faisceau. Dans la cabine de traitement, nous avons un système de fixation avec un jeu de caches personnalisés au patient et un système de positionnement (chaise médicale).

Le monochromateur constitué de deux cristaux de silicium permet d'obtenir un faisceau de photons à une énergie choisie entre 20 et 100 *keV*.

La taille du faisceau est ensuite réglée par des lames de collimation en tungstène pour obtenir un faisceau rectangulaire fin et homogène, de 3 mm en hauteur et 150 mm en largeur maximum. Pour pouvoir balayer intégralement la zone à irradier, la chaise médicale est translatée verticalement devant le faisceau.

En SSRT, les patients sont traités avec 10 faisceaux incidents maximum. Bien qu'il ait été démontré qu'une irradiation avec un arc permettrait de réduire la dose aux tissus sains et à l'os [Mesa 99, Edou 10], ce schéma d'irradiation a été choisi dans un premier temps par simplicité et

par sécurité. Des caches de collimation en Cerrobend¹ sont utilisés pour chaque faisceau, et personnalisés à la forme de la tumeur telle que vue sous chaque incidence.

Cette géométrie et les caractéristiques physiques particulières du rayonnement synchrotron par rapport à un faisceau de rayons X provenant d'un accélérateur linéaire, ont nécessité le développement d'un TPS spécifique pour planifier les traitements en SSRT et la conception d'un protocole de dosimétrie expérimental particulier pour prendre en compte le balayage du faisceau synchrotron afin de valider les simulations [Prez 11].

L'objectif des travaux de thèse de Mathias Vautrin a consisté à modifier le TPS commercial ISOgray[®] afin de l'adapter aux caractéristiques du rayonnement synchrotron et de la technique d'irradiation [Vaut 11]. Ce TPS est basé sur un algorithme de calcul Monte Carlo, utilisant le code PENELOPE [Salv 06, Salv 08]. Les modifications effectuées incluent, entre autre, l'adaptation des sections efficaces aux faibles énergies utilisées en SSRT, la modélisation de la géométrie de la ligne biomédicale (collimation, source virtuelle...) et la génération des fichiers d'espace des phases associés, l'adaptation de la divergence du faisceau et la prise en compte de la polarisation des photons. De plus, des matériaux iodés ont été ajoutés aux matériaux déjà existants dans le TPS (eau, os, air), pour prendre en compte le facteur d'augmentation du dépôt de dose dans le calcul.

Nous avons vu dans la deuxième partie de ce chapitre que beaucoup d'efforts ont été faits pour explorer les capacités de cette technique innovante de radiothérapie et pour optimiser sa mise en place.

Néanmoins, certains paramètres n'ont pas été étudiés ou suffisamment exploités chez l'homme. Il s'agit de la quantification des concentrations du produit de contraste iodé atteintes dans les tumeurs, leur bio-distribution, leur stabilité au cours du temps et leur reproductibilité chez le même patient. Nous avons vu que la dose déposée dans la tumeur est directement liée à la bio-distribution du produit de contraste iodé et que les concentrations d'iode doivent donc rester suffisantes et stables au cours du traitement. De plus, la bio-distribution de l'iode doit être reproductible entre le jour du recrutement du patient et le jour du traitement afin de minimiser les erreurs dosimétriques.

Cette problématique constitue le cœur de cette thèse. Les résultats de cette étude seront présentés dans les chapitres suivants.

1. Nom commercial de métal de Wood appelé aussi alliage de Lipowitz. C'est un alliage eutectique fusible composé de 50% de bismuth, 26.3 % de plomb, 13.3% d'étain et 10% de cadmium, avec un point de fusion à 70°C.

Deuxième partie

Biodistribution d'un agent de contraste iodé dans des métastases cérébrales et mesures de perfusion associées

Introduction

L'efficacité de la radiothérapie stéréotaxique par rayonnement synchrotron repose directement sur les concentrations d'iode accumulées dans la tumeur. L'augmentation du dépôt de dose est d'autant plus renforcée que les concentrations d'iode présentes dans la tumeur sont élevées (cf. chapitre 2, section 2.4). C'est ainsi qu'on crée un effet différentiel et un gradient de dose entre les tissus et que l'on réduit la dose aux tissus sains environnants. De plus, la concentration du produit de contraste doit rester stable pendant la durée des irradiations afin de minimiser les erreurs sur la dose calculée. Une étude de dosimétrie par la méthode de Monte Carlo a montré que la présence de 1 mg/mL d'iode dans une tumeur produit 10% d'augmentation de dose localement dans la tumeur si 8 à 10 faisceaux équi-pondérés et coplanaires sont utilisés [Edou 10].

Jusqu'à présent, les divers calculs par Monte Carlo ayant étudié les avantages dosimétriques de la radiothérapie renforcée par effet photoélectrique, en général, et de la radiothérapie stéréotaxique par rayonnement synchrotron, en particulier, ont supposé la présence de 5 à 300 mg/mL du produit de contraste dans la tumeur [Mesa 99, Boud 05, Verh 05].

À notre connaissance, aucune étude clinique préliminaire n'a été effectuée pour une caractérisation des concentrations d'iode absolues susceptibles d'être atteintes, dans des tumeurs et métastases cérébrales de sujets humains, et de leur cinétique. Les concentrations d'iode considérées lors de ces calculs reposent sur quelques études cliniques dont le résumé sera présenté dans le chapitre 3. L'absence de caractérisation absolue de ces cinétiques a motivé une partie de ce travail de thèse.

L'objectif principal de cette partie du travail de doctorat est d'étudier la bio-distribution d'un agent de contraste iodé chez des patients porteurs de métastases cérébrales. Nous avons mesuré les concentrations moyennes d'iode dans les métastases et leur évolution au cours du temps. Pour cela, nous avons mis en place un protocole de recrutement reposant sur une imagerie scanner et une imagerie de perfusion. Ce protocole nous a permis d'acquérir les images nécessaires pour préparer la dosimétrie du patient, pour calculer les paramètres de la perfusion cérébrale et pour mener notre étude de la cinétique de l'iode. Deux débits d'injection ont été testés dans un but d'optimisation des quantités accumulées du produit dans les métastases. Ces protocoles ainsi que le processus de recrutement seront décrits en détail dans le chapitre 4. Les résultats de la caractérisation de la bio-distribution de l'iode seront présentés dans le chapitre 5.

Il est connu que les paramètres de la perfusion cérébrale sont reliés à la prise de contraste des tumeurs [Mile 07a]. En effet, ces paramètres sont calculés à partir de modèles mathématiques du domaine de la cinétique des traceurs et sont donc estimés directement à partir de la cinétique du produit de contraste utilisé (cf. chapitre 1, partie 1.4). Nous avons donc exploré l'utilité de l'imagerie de perfusion pour prédire les concentrations d'iode qu'il serait possible d'atteindre, afin de réduire

le temps du protocole de recrutement proposé. Pour cela, nous avons cherché à corrélérer et à relier la perfusion cérébrale avec les concentrations d'iode grâce à des modèles physiques. Ce travail sera développé dans le chapitre 5.

Finalement, une étude de modélisation de la cinétique a été effectuée en se basant sur le modèle de convolution de Johnson & Wilson (cf. chapitre 1, section 3.2.1). Nous avons essayé de généraliser ce modèle, conçu au départ pour des mesures suivant une injection rapide (bolus) de produit de contraste, à une injection lente (*steady-state*). Les courbes modélisées par une opération de convolution ont été confrontées aux courbes expérimentales et présentent des résultats prometteurs. Ce travail sera exposé en détail dans le chapitre 6.

Chapitre 3

État de l’art de la prise de contraste et et de l’imagerie de perfusion des tumeurs et métastases cérébrales

Sommaire

3.1	Prise de contraste des tumeurs cérébrales	55
3.1.1	Études de la cinétique du produit de contraste	55
3.1.1.1	Travaux de Hatam, Lewander <i>et al.</i>	55
3.1.1.2	Travaux de Norman <i>et al.</i>	59
3.1.2	Concentrations absolues de produit de contraste	61
3.2	Aspects techniques et pratiques de l’imagerie de perfusion cérébrale	62
3.2.1	Le modèle de Johnson & Wilson	62
3.2.2	Optimisations du protocole de perfusion scanner (CT)	65
3.2.3	Fonction d’entrée artérielle et corrections apportées	66
3.2.4	Modèles mathématiques de la fonction d’entrée artérielle	69

La prise de contraste d’une structure anatomique est définie comme étant le réhaussement du niveau de gris sur des images suite à une injection veineuse d’un produit de contraste [Drev 02]. Cette opacification est observée dans les vaisseaux mais aussi dans les tissus où les vaisseaux sont perméables (tumeurs cérébrales dont la barrière hémato-encéphalique est lésée par exemple). Ce phénomène est largement utilisé en clinique dans le diagnostic des tumeurs cérébrales mais aussi pour guider la biopsie neuro-chirurgicale de celles-ci. Il est aussi répandu quand une tumeur est déjà diagnostiquée pour explorer la présence de métastases cérébrales (bilan d’extension). Nous disposons de peu de connaissances sur la cinétique des concentrations absolues puisque dans la plupart des cas cliniques, une évaluation qualitative est suffisante.

La première partie de ce chapitre constitue un résumé des études disponibles dans la littérature sur la prise de contraste de tumeurs cérébrales. Nous verrons que les résultats sont très peu nombreux et difficilement transposables aux essais cliniques de la SSRT, ce qui justifie notre étude.

Dans le chapitre 1, nous avons vu le rôle important qu’occupe l’imagerie de perfusion dans le

traitement et le suivi des tumeurs cérébrales. Dans la deuxième partie de ce chapitre, on s'intéressera aux aspects plus techniques de cette imagerie fonctionnelle en présentant le modèle de Johnson & Wilson utilisé dans la suite de ce travail.

3.1 Prise de contraste des tumeurs cérébrales

3.1.1 Études de la cinétique du produit de contraste

3.1.1.1 Travaux de Hatam, Lewander *et al.*

Les premières études de la cinétique d'un produit de contraste dans des tumeurs cérébrales remontent aux années 70, avec l'apparition des premiers scanners à rayons X (*EMI scanner* [Ambr 73, Houn 73]). Les chercheurs, Hatam et Lewander, ont étudié le potentiel de la cinétique de la prise de contraste en tomодensitométrie, pour le diagnostic des lésions cérébrales et leurs classifications (glioblastomes multiformes, astrocytomes, méningiomes, métastases...).

Dans leur premiers travaux, Hatam *et al.* ont étudié la cinétique du produit de contraste pendant 3h, suite à une injection intraveineuse rapide de 280 mg/kg de masse corporelle d'*Isopaque Cerebral* (Nyegaard, Oslo, Norvège), un produit de contraste iodé couramment utilisé en angiographie (ou artériographie cérébrale) à l'époque [Hata 75]. Le débit ou le temps d'injection du produit de contraste ne sont pas indiqué par les auteurs.

Les auteurs précisent qu'une ROI a été tracée autour de la tumeur de chaque patient, sur une image d'un scanner initial. Elle a été ensuite reportée manuellement sur les autres images au cours du temps. Aucune information n'est donnée sur les dimensions de ces ROIs.

La figure 3.1 montrent les courbes cinétique de l'iode mesurées chez cinq patients porteurs de gliomes (2 astrocytomes de grade III, 1 astrocytome de grade IV, un glioblastome multiforme et un gliome non confirmé par biopsie). L'unité d'atténuation représentée sur l'axe des ordonnées est celle de l'échelle EMI. Une unité EMI vaut deux unités Hounsfield.

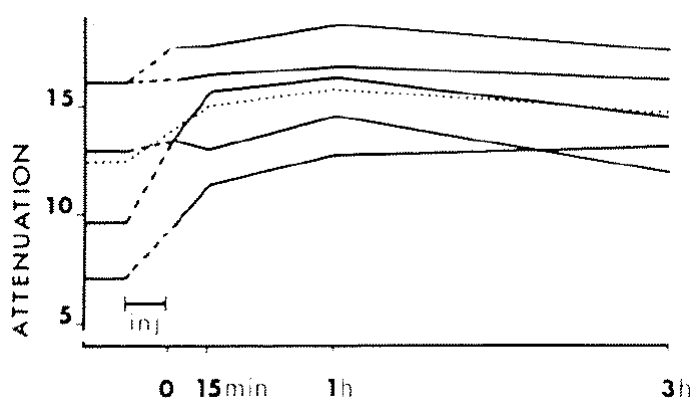


FIGURE 3.1 – Courbes de la cinétique de la prise de contraste de gliomes sur une durée totale de 3h. La courbe en pointillés représente la réponse moyenne des cinq patients étudiés [Hata 75]. L'unité d'atténuation représentée sur l'axe des ordonnées est celle de l'échelle EMI. 1 unité EMI = 2 unités Hounsfield.

De ces courbes, Hatam et ses collaborateurs ont déduit que les gliomes ont une réponse très

hétérogène (niveaux de référence dispersés sur une large gamme) et que la prise de contraste atteint son maximum 1 h après l'injection et reste stable pendant au moins pendant les 3 heures qui suivent l'injection.

Le nombre de patients recrutés pendant cette étude était limité et tous les grades de gliome étaient confondus. Une extension plus complète de ce travail a suivi trois ans plus tard. Lewander *et al.* ont étudié la dynamique du produit de contraste sur une durée d'une heure dans divers types de tumeurs intra-crâniennes (glioblastomes, astrocytomes de différents grades, métastases, méningiomes, neurinomes, épéndymome ...) [Lewa 78]. L'injection intraveineuse consistait en un bolus d'*Isopaque Cerebral* injecté à une concentration nominale de 280 mg/kg. Parmi les 41 patients recrutés, 16 ont été diagnostiqués avec un gliome et 4 patients étaient porteurs de métastases cérébrales.

La figure 3.2 montre les courbes de cinétique mesurées chez les trois groupes de patients selon le grade de leurs gliomes.

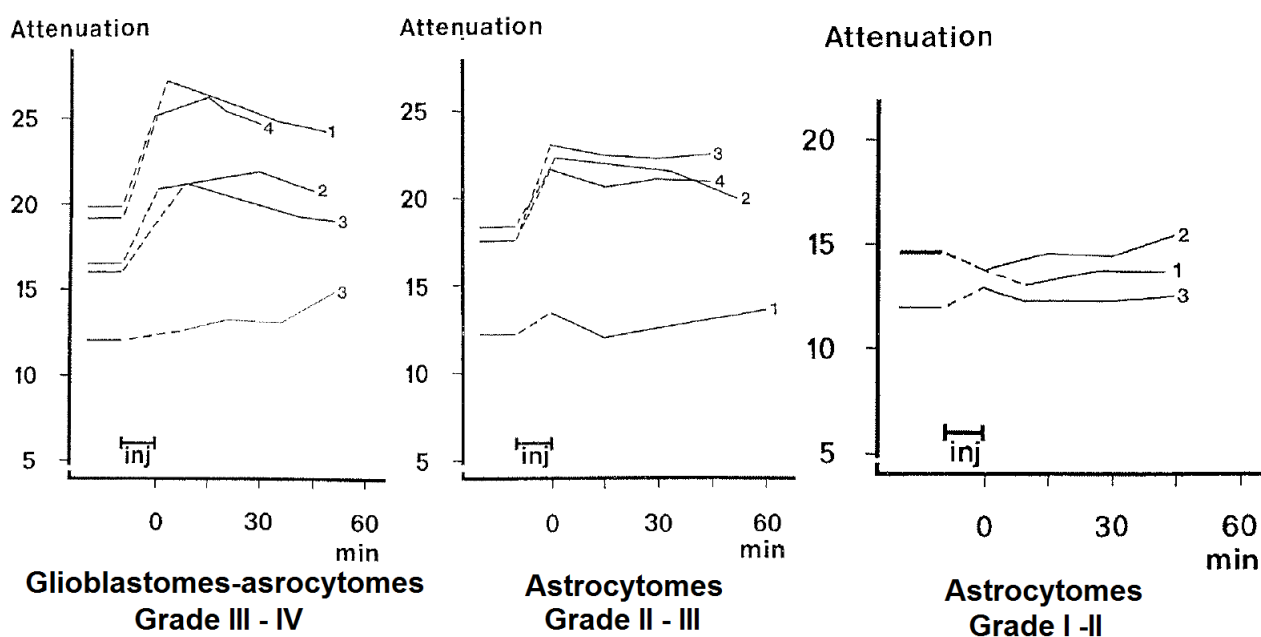


FIGURE 3.2 – Courbes cinétiques mesurées dans les gliomes répartis en trois groupes selon leurs grades. Le produit de contraste a été suivi pendant une heure environ. Parmi les glioblastomes, deux courbes correspondent à des mesures effectuées chez le patient 3 dans deux régions d'intérêt différentes : la région d'intérêt centrale qui prend peu le contraste et la région périphérique autour qui prend plus de contraste. [Lewa 78]. L'unité d'atténuation représentée sur l'axe des ordonnées est celle de l'échelle EMI. 1 unité EMI = 2 unités Hounsfield. Les numéros sur les figures correspondent à ceux des patients.

Les astrocytomes de grade II à IV ont un comportement similaire : leur prise de contraste est hétérogène, l'atténuation augmente immédiatement après l'injection du produit de contraste puis

décroissent très lentement pendant les 45 minutes qui suivent. Les auteurs n'ont trouvé aucune corrélation entre l'augmentation initiale de l'atténuation et la vascularisation des gliomes mesurés par angiographie. De plus, les résultats, trouvés par Hatam *et al.*, indiquant que le maximum de prise de contraste est atteint 1 heure après l'injection et que la prise de contraste reste constante pendant au moins 3 heures, n'ont pas été confirmés dans cette étude.

Quant aux astrocytomes de grade I et II, leurs réponses à l'injection ne sont pas significatives et ne dépassent pas 3 unités d'atténuation EMI (soit 6 unités Hounsfield).

La figure 3.3 montre les réponses des métastases suite à l'injection bolus.

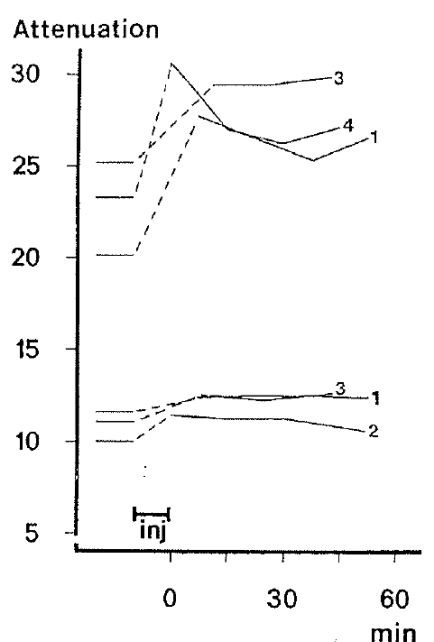


FIGURE 3.3 – Courbes cinétiques mesurées dans des métastases cérébrales. Le produit de contraste a été suivi pendant une heure environ. Pour deux patients (1 et 3), deux courbes ont été mesurées correspondant à des mesures effectuées dans deux régions d'intérêt : la région d'intérêt centrale qui prend peu le contraste et la région périphérique autour qui prend plus de contraste [Lewa 78]. Les numéros sur les figures correspondent à ceux des patients.

Ces courbes montrent des réponses très hétérogènes à l'injection. L'augmentation de la prise de contraste a lieu directement après l'injection avec une pente variable selon les patients. Seuls le patient 2 et les zones centrales des tumeurs des patients 1 et 3 ont des réponses faibles. Le produit de contraste atteint un maximum assez élevé dans les autres cas et décroît lentement durant les 45 minutes qui suivent.

Ces deux premières études avaient plusieurs limitations. Aucun système de contention n'a été utilisé. Le recalage d'images était manuel et basé sur un déplacement des régions d'intérêt. Les acquisitions lentes (5-6 minutes chacune) des scanners de 1^{ère}/2^{ème} génération utilisés ont engendré

l'exclusion de beaucoup de patients à cause des artéfacts de bougé et de la non reproductibilité des mesures.

Lewander *et al.* ont proposé qu'une injection bi-phasique d'un bolus suivi d'une injection lente permettrait d'atteindre des concentrations plus élevées dans le sang et que ce mode d'administration du produit serait plus pertinent pour ce type de lésions, afin de déterminer avec plus de précision le taux des diffusions lentes.

Les derniers travaux de cette série d'études ont été menés sur des gliomes (des astrocytomes principalement) [Lewa 79]. Un masque thermoformé a été utilisé pour fixer le crâne. Une injection intraveineuse bi-phasique a été administrée : 280 mg/kg d'*Isopaque Cerebral* suivi d'une injection goutte à goutte de 5.6 mg/min/kg du même produit pendant 13 à 50 minutes.

La figure 3.4 montrent les réponses des astrocytomes de grade I à IV suite à l'injection bi-phasique du produit de contraste.

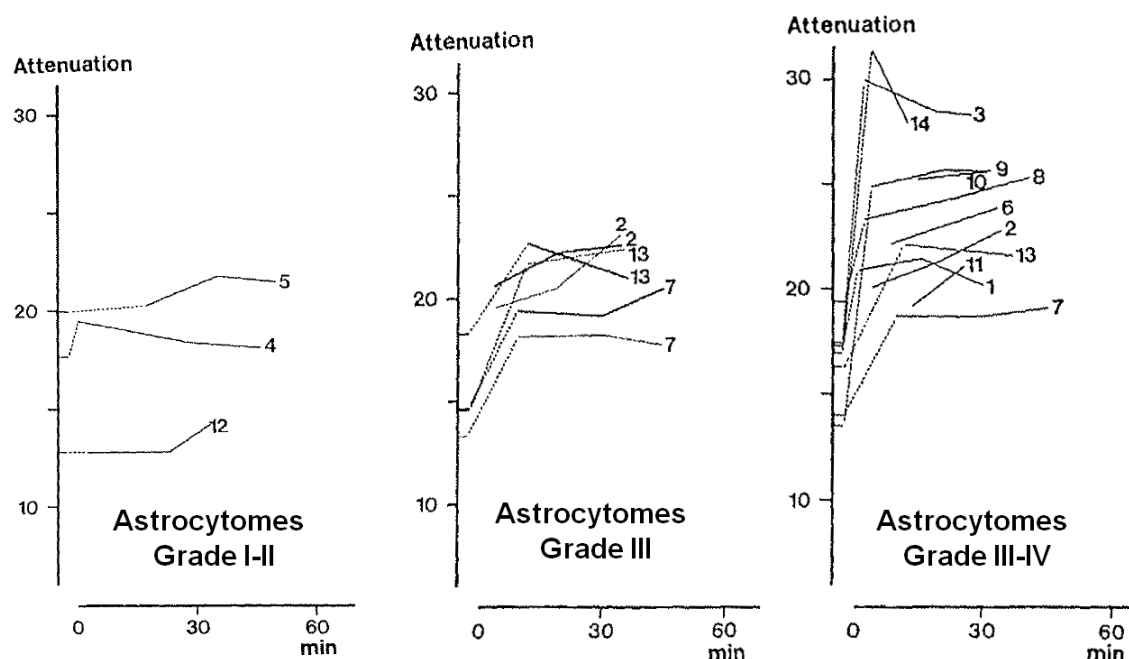


FIGURE 3.4 – Courbes d'atténuation mesurées dans des astrocytomes de grade III et IV suite à une injection bi-phasique de produit de contraste [Lewa 79]. Les numéros sur les figures correspondent à ceux des patients.

Ces courbes confirment les constatations de l'étude précédente sur la faible réponse des astrocytomes de grades I et II malgré le changement du mode d'injection.

Les astrocytomes de grade III à IV atteignent des maximums plus élevés par rapport à l'étude précédente. Les auteurs montrent que l'injection bi-phasique assure une stabilité plus prolongée du produit de contraste.

Les auteurs ont conclu de ce travail qu'il est possible de différencier les astrocytomes de grade I-II des astrocytomes de grade III-IV grâce à leurs prises de contraste.

3.1.1.2 Travaux de Norman *et al.*

En 1978, Norman *et al.* ont étudié la prise de contraste des gliomes et les concentrations d'iode dans le sang (mesurées par des prises régulières de sang), ainsi que leur évolution au cours du temps suite à deux modes d'injection du produit de contraste : mono et bi-phasiques [Norm 78b]. Ces travaux ont été conduits dans le but de déterminer le temps optimal pour effectuer l'imagerie des gliomes et métastases cérébrales, dans une démarche de diagnostic, après une injection systémique d'agent de contraste.

Quatorze patients porteurs de gliomes et trois porteurs de métastases cérébrales au total ont été recrutés. Ils ont testé une injection intraveineuse de 42 g d'iode, sur une durée allant de 3 à 10 minutes, sur 15 patients et une injection bi-phasique (21 g avant le premier scan puis 21 g étalés sur une durée de 20 minutes) sur 5 patients. Le suivi de la cinétique du produit de contraste dans la tumeur a été effectué sur une seule coupe scanner et sur une durée totale de 20, 40 ou 60 minutes selon les patients.

La figure 3.5 montre sept exemples de courbes de densités tumorales et vasculaires en produit de contraste suite à une injection mono-phasique de 42 g d'iode.

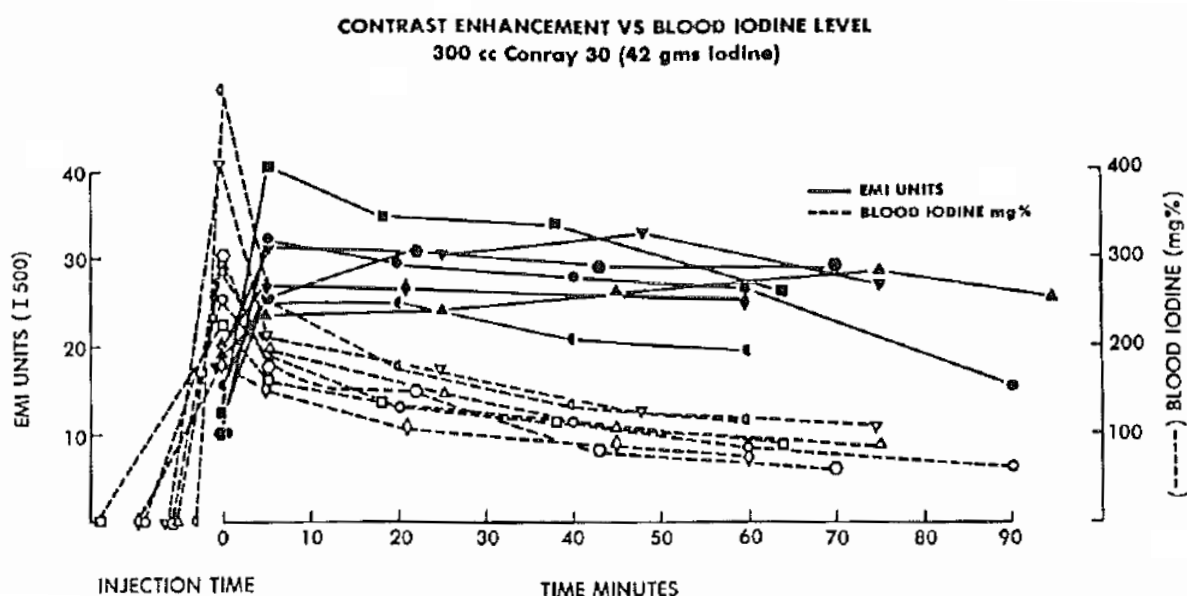


FIGURE 3.5 – Représentation graphique des densités tumorales (ligne continue) et vasculaires (ligne discontinue), mesurées chez 7 patients porteurs de gliomes malins, suite à une injection de 42 g d'iode. L'échelle de gauche correspond au rehaussement mesuré sur les images scanner dû à la présence de l'iode (1 unité EMI = 2 unités Hounsfield). L'échelle de droite représente les concentrations d'iode dans le sang. Une faible variation des concentrations d'iode dans la tumeur est observée sur le scan entre 5 et 60 minutes après injection, alors qu'on observe une décroissance plus marquée dans le sang [Norm 78b].

Ces courbes et les images CT associées (non présentées) ont mené cette équipe de chercheurs aux conclusions suivantes, en ce qui concerne une injection mono-phasique :

- La prise de contraste varie peu dans la tumeur au cours du temps : 20% de variation ont été observés en 60 minutes de suivi pour tous les patients à l'exception d'un seul qui avait 40% d'écart. Cette première conclusion est en accord avec les résultats précédents de Lewander *et al.* [Lewa 78, Lewa 79].
- Le pic de contraste dans la tumeur n'est pas toujours associé au pic du niveau d'iode dans le sang. En effet, nous pouvons constater un retard temporel entre les deux types de courbes de concentrations de l'ordre de 5 minutes environ.
- Ce retard est susceptible d'être plus important pour les métastases que pour les gliomes. En effet, les métastases ont une plus faible perméabilité et atteignent l'équilibre, entre les différents compartiments, plus lentement. Dans une démarche de diagnostic, il est donc judicieux de réaliser l'imagerie avec des délais plus prolongés.
- Aucune corrélation n'a été observée entre le niveau maximal d'iode dans le sang ou le débit d'injection, et la prise de contraste dans la tumeur. La prise de contraste n'est qu'une fonction de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et des quantités d'iode administrées.
- La partie nécrotique centrale de la tumeur prend moins vite le contraste que les tissus tumoraux qui sont autour, en forme d'anneau. Cette partie centrale constitue donc un compartiment secondaire qui s'équilibre avec les milieux intra-vasculaire et interstitiel à faible vitesse.

Concernant l'évaluation de l'apport d'une injection bi-phasique (2×21 g d'iode), Norman *et al.* n'ont trouvé aucun intérêt à ce mode d'injection pour l'étude de la prise de contraste des tumeurs. La figure 3.6 montre une comparaison des courbes de densité obtenues dans la tumeur et les concentrations d'iode mesurées dans le sang, suite à des injections mono ou bi-phasique d'iode.

Ces courbes montrent que les niveaux atteints sont équivalents. De plus, nous pouvons constater que le délai d'arrivée du pic de concentration est encore retardé par rapport à une injection bolus. Ce retard du pic d'atténuation peut avoir un intérêt quand il s'agit d'une radiothérapie et lorsque les irradiations durent longtemps. C'est ce qui avait été choisi par Rose *et al.* pendant leurs premiers essais cliniques (un bolus de 75 mL d'*Isovue-300TM* suivi une injection lente du même volume) [Rose 99].

Les travaux menés par Hatam, Lewander et Norman, effectués dans un but de diagnostic, constituent une bonne base à notre étude. Cependant, il est difficile de transposer ces résultats à une application à but thérapeutique. D'abord, la prise de contraste dans ces articles est exprimée en réhaussement des unités Hounsfield (ou atténuation) sur les images scanner et non pas en concentrations absolues d'iode, paramètre *sine qua non* en SSRT pour la calcul de dose. Une courbe de calibration est nécessaire pour relier ces deux variables. De plus, le débit d'injection était variable d'un patient à l'autre. Norman *et al.* affirment dans la conclusion de leur article que la prise de contraste ne dépend pas du débit d'injection. Cependant, ils n'ont vérifié cette hypothèse. Finalement, ces travaux se contredisent sur certains aspects tels que le temps durant lequel le produit reste stable dans la tumeur.

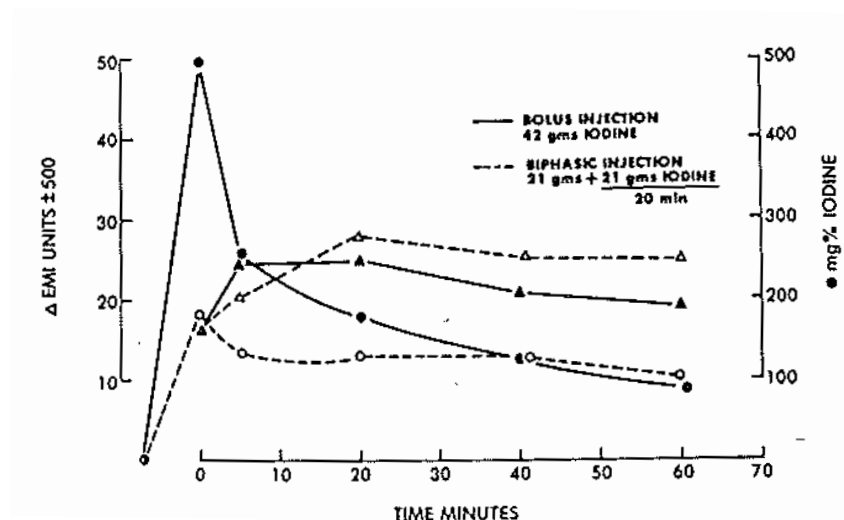


FIGURE 3.6 – Comparaison de la prise de contraste chez un patient porteur d'un gliome suite à une injection bolus de 42 g d'iode (ligne continue) ou une injection de 42 g en deux phases (ligne discontinue) [Norm 78b].

3.1.2 Concentrations absolues de produit de contraste

La première étude quantitative de la prise de contraste en vue d'une radiothérapie remonte aux années 80. Mello *et al.* ont publié un article général sur la radiothérapie renforcée par effet photoélectrique en présence d'iode [Mell 83]. Dans ce document, les auteurs mentionnent deux valeurs de concentrations d'iode mesurées sur des images scanner et effectuées chez des sujets porteurs de gliomes. Ils ont mesuré 2.7 mg/mL d'iode dans la tumeur du premier patient ayant reçu 40 g d'iode/70 kg de masse corporelle et 4 mg/mL chez le second patient injecté de 70 g/70 kg. Aucune précision n'est donnée sur la méthode et le débit d'injection.

Ces données publiées, il y a plus de 30 ans, constituaient les seules informations disponibles avant de démarrer les essais cliniques de la SSRT en présence d'iode. Les mesures quantitatives présentées étaient néanmoins limitées par la technologie des scanners et des logiciels d'analyse de données de l'époque. Cet état de l'art succinct a motivé l'étude clinique de phase 0 présentée dans les chapitres suivants de cette partie de la thèse.

3.2 Aspects techniques et pratiques de l'imagerie de perfusion cérébrale

3.2.1 Le modèle de Johnson & Wilson

L'approximation adiabatique [St L 98b] du modèle de Johnson et Wilson [John 66] est la seule méthodologie permettant de mesurer tous les paramètres de perfusion cérébrale en une seule acquisition, et dans la condition d'une barrière hématoencéphalique rompue. L'approximation adiabatique de ce modèle fait l'hypothèse que la concentration extra-vasculaire en produit de contraste évolue lentement par rapport à celle dans la zone intra-vasculaire.

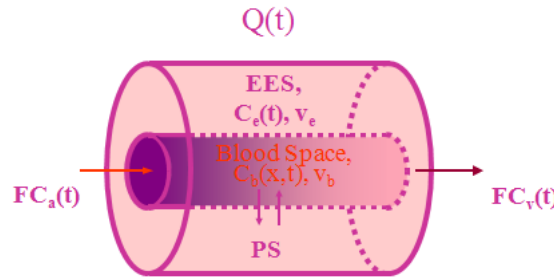


FIGURE 3.7 – Modélisation de la distribution du sang dans la tumeur d'après le modèle de Johnson & Wilson. Le modèle est composé d'un espace intra-vasculaire entouré d'un espace extra-vasculaire. Les deux espaces ont une longueur L dans la direction de l'écoulement. Les deux espaces sont séparés par la barrière hémato-encéphalique, qui a un produit perméabilité-surface noté PS . L'espace intra-vasculaire possède un volume V_b pour et une concentration du traceur $C_b(x,t)$. Le milieu extra-vasculaire a un volume V_e et une concentration du traceur $C_e(t)$. Le sang entre dans l'unité capillaire-tissu à travers l'artère avec un débit F et une concentration $C_a(t)$ et sort par la veine au même débit et avec une concentration $C_v(t)$ [St L 98b].

Ce modèle considère que la tumeur est composée de capillaires et d'un milieu tissulaire interstitiel (cf. fig.3.7). Tous les capillaires sont regroupés ensemble dans un cylindre de longueur L et de volume V_b . Le milieu interstitiel est supposé comme un cylindre entourant les capillaires de volume V_e et de concentration interstitielle en soluté C_e ne dépendant que du temps. Lorsque le sang arrive dans le capillaire, on suppose que l'équilibre est atteint immédiatement entre les milieux extra-vasculaire et intra-vasculaire pendant tout le temps de transit. Après le temps de transit, le produit de contraste restant dans le milieu interstitiel diffuse vers le capillaire. Ces deux étapes caractérisent l'approximation adiabatique de Johnson & Wilson [St L 98b, St L 98a].

Le modèle de Johnson & Wilson utilise la notion de réponse impulsionnelle (la fonction de résidu tissulaire) [Lee 03, Mile 07a] et l'opérateur mathématique de convolution. En considérant une certaine masse tissulaire, la perfusion (CBF ou F) amène une concentration $C_a(t)$ de produit de contraste. La courbe de concentration d'agent de contraste tissulaire est notée $C_T(t)$.

Dans le cas particulier où $F.C_a(t)$ est un Dirac δ (la masse de produit de contraste est délivrée

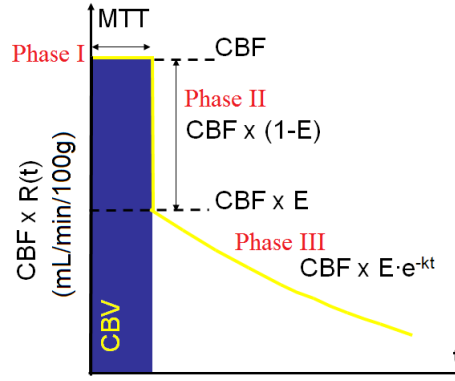


FIGURE 3.8 – Représentation de la réponse impulsionnelle et des paramètres hémodynamiques extraits de cette fonction. L'approximation adiabatique considère trois phases. Phase I : équilibre, Phase II : évacuation du produit de contraste des vaisseaux après le MTT, Phase III : retour par diffusion du produit de contraste extravasé [Mile 07a].

instantanément en bolus), la fonction de transfert tissulaire observée dans un voxel de tissus $R(t)$ (quantité de produit de contraste restant dans le tissu observé au temps t) en fonction du temps t serait similaire à celle illustrée dans la figure 3.8. Dans ce cas, la fonction de transfert est appelée fonction résidu impulsionnelle (IRF). En réalité, $F.C_a(t)$ n'est pas une fonction δ mais une courbe étalée qui peut être considérée comme une succession de fonctions Dirac. On utilise alors l'outil de convolution pour passer du cas du Dirac au cas réel comme l'explique la figure 3.9 et l'approximation adiabatique consiste à dire dans ce cas que :

$$Q(t)(mg/100g) = C_a(t) \otimes FR(t) \quad (3.1)$$

Les paramètres mesurables sur une acquisition de perfusion sont $C_T(t)$ et $C_a(t)$. Grâce à une opération de déconvolution de ces deux fonctions, on obtient alors $F.R(t)$ et donc les paramètres hémodynamiques qui nous intéressent.

La déconvolution est un problème relativement instable, sensible au bruit et aux incertitudes des mesures temporelles. La déconvolution peut être effectuée selon des méthodes de calcul directes ou itératives avec une solution initiale. Parmi les méthodes directes, on distingue la décomposition par valeur singulière (SVD) dans l'espace direct et la transformée de Fourier. Les méthodes utilisant les transformées de Fourier sont plus rapides mais très sensibles au bruit. Une optimisation de la méthode SVD a été proposée par Lee *et al.*. Elle consiste à estimer les paramètres d'une IRF préliminaire, qui doit vérifier une forme prédéfinie, en effectuant une première déconvolution par SVD. Cette étape est suivie par un processus de déconvolution itérative¹, pour retrouver la fonction tissulaire expérimentale [Lee 02, Kenn 07].

La fonction de réponse impulsionnelle (IRF) est composée de trois phases (cf. fig.3.8) : D'abord une phase d'équilibre, ensuite une phase d'évacuation du produit de contraste des vaisseaux après

1. Processus de convolution-déconvolution répétitif afin de minimiser l'écart quadratique moyen entre la courbe mesurée et la courbe reconvoluée.

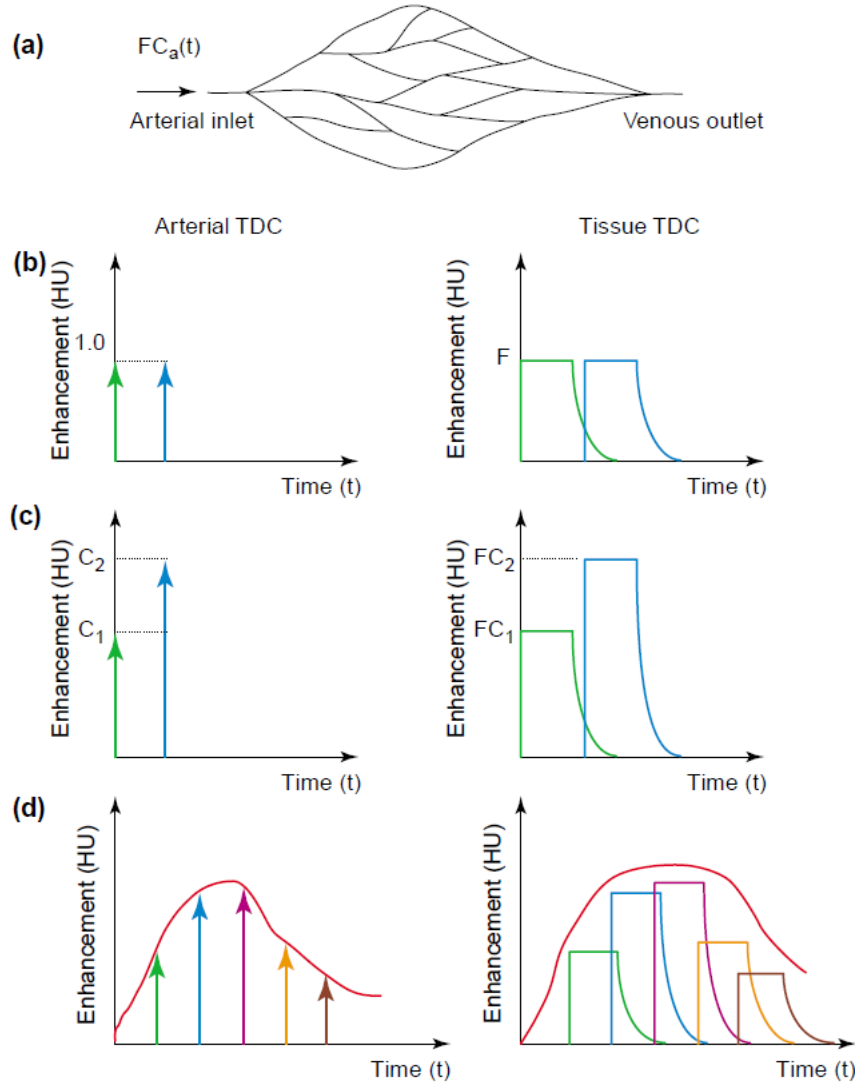


FIGURE 3.9 – Représentation graphique de l'opération de convolution impliquant une courbe artérielle temporelle et une fonction "résidu" impulsionnelle. TDC : Time Density Curve. (a) Représentation schématique de la vascularisation d'une région de tissu. Le taux d'entrée de l'agent de contraste dans le tissu est $FC_a(t)$. Transition du modèle d'entrée artérielle sous forme de Diracs (b) de même concentration ou (c) de différentes concentrations (d) au cas réel d'une entrée artérielle réelle. Figure extraite de [Lee 02].

le MTT et enfin un retour par diffusion du produit de contraste extravasé sous forme exponentielle. Cette IRF permet l'extraction de tous les paramètres de perfusion souhaités. En effet, comme représenté sur la figure 3.8, le CBV correspond à l'aire de la première partie de la courbe, le CBF est le maximum de la courbe et le MTT correspond au temps où la courbe reste stable [Mile 07a]. Le PS est calculé en utilisant l'équation 1.2.

3.2.2 Optimisations du protocole de perfusion scanner (CT)

Étant donné que la fonction "résidu" impulsionnelle décrite par le modèle de Johnson & Wilson est composée de deux phases distinctes et une phase de transition, il est nécessaire que le protocole d'imagerie scanner soit également conçu en deux phases pour assurer une caractérisation complète de cette fonction.

Durée totale de la séquence d'imagerie

Les paramètres de perfusion sont étudiés lors du premier passage du produit de contraste dans le système vasculaire. La durée du premier passage dépend du rythme cardiaque et du volume sanguin circulant de chaque individu. Typiquement, les valeurs sont comprises entre 45 et 60 secondes immédiatement après l'injection. Un temps supplémentaire est nécessaire pour permettre au produit de s'extravaser à travers les vaisseaux et ainsi calculer de la perméabilité de manière fiable.

Goh *et al.* ont montré que la perméabilité est sous-estimée en utilisant un temps d'acquisition de 45 secondes par rapport à un protocole d'une durée de 65 secondes dans les cancers colorectaux, alors que cela n'affecte pas les paramètres de CBF, CBV et MTT [Goh 05].

Nombre et fréquence des images CT

Le nombre et la fréquence des images obtenues résultent d'un compromis entre la qualité de la mesure de perfusion et la dose délivrée au patient.

La brièveté de la première phase d'équilibre exige une fréquence d'imagerie élevée avec un faible pas temporel. La seconde phase demande des intervalles de temps moins rapprochés et une durée de plusieurs minutes pour caractériser la constante de décroissance k décrite dans la figure 3.8.

Des études ont montré que la fréquence des images acquises lors de la première phase peut être réduite à 2-3 secondes sans affecter les valeurs de la perfusion obtenus [Wint 04a, Wies 08]. Pour étudier la perméabilité vasculaire, des fréquences plus faibles de 5-10 secondes peuvent être utilisées [Mile 07a].

Nombre et épaisseur de coupe des images CT

Pour les mesures de perfusion en CT, le volume de la tumeur couvert est en général de l'ordre de 2 à 4 *cm*. Cette limitation est due à la nécessité d'acquérir les images avec une fréquence élevée qui est de l'ordre de grandeur de la rotation du tube à rayons X autour du patient. Il est ainsi impossible d'avoir assez de temps pour effectuer la translation de la table du scanner suivi d'une rotation. En général, 4 coupes conjointes sont acquises à l'aide d'un scanner multi-barrettes. Des coupes plus fines peuvent être obtenues au détriment de la réduction de la dose au patient.

Des méthodes ont été proposées pour augmenter la couverture tumorale et ainsi réduire les erreurs de mesures dues à l'hétérogénéité de la vascularisation tumorale [Hunt 98, Swen 00, Robe 01]. Le bénéfice d'une couverture totale dépend de la tumeur et de la méthode d'analyse. Par exemple, Goh *et al.* n'ont trouvé aucune amélioration de la reproductibilité des mesures en passant de 5 à 20 *mm*, en utilisant un algorithme de déconvolution sur des tumeurs colorectales [Goh 05]. Au

contraire, Ng *et al.* ont noté une amélioration significative en utilisant le modèle de Patlak sur des tumeurs pulmonaires [Ng 06].

Facteurs d'exposition aux rayons X

La tension du tube (kV_p), le courant du tube (mA) et le temps d'exposition sont des paramètres qui affectent la dose déposée au patient. Augmenter les valeurs de ces paramètres diminue le bruit des images mais augmente la dose d'irradiation.

Le temps d'exposition typique des scanners actuels est de l'ordre de 1 seconde.

La qualité des courbes de concentrations tissulaires et artérielles dépend du rapport signal sur bruit. L'utilisation d'une faible tension augmenterait le signal au détriment du bruit quand un agent de contraste iodé est utilisé (pic d'absorption à 33.2 keV). Plusieurs études d'optimisation ont montré qu'une tension du tube égale à 80 kV_p présente un bon compromis [Lee 90, Huda 00, Wint 00, Hira 05b].

Les méthodes de déconvolution utilisent toutes les images d'une acquisition et sont donc moins affectées par le bruit d'une image individuelle. Le courant du tube peut ainsi être réduit pour permettre une plus grande fréquence d'acquisition [Mile 07a]. Le courant utilisé est généralement de l'ordre de $100\text{-}200\text{ mA}$.

Concentrations et débits d'injection

Quelque soit la méthode d'analyse adoptée, le calcul de perfusion est amélioré en maximisant le rehaussement de contraste dans les vaisseaux et les tissus, suite à une injection systémique du produit de contraste. En effet, cela augmente le rapport signal sur bruit des données sélectionnées. La concentration du produit de contraste injecté, le débit d'injection, le poids, l'âge et le débit cardiaque du patient sont des paramètres qui affectent la prise de contraste des vaisseaux et des tissus [Flei 99, Bae 00, Han 01, Mile 07a, Kim 09, Cala 13].

Il est donc conseillé d'administrer une dose du produit de contraste adaptée au poids de chaque patient [Hata 75, Mile 07a, Cala 13].

De multiples études concernant le débit d'injection du bolus ont mené à des conclusion similaires : des débits d'injection inférieurs à 3 mL/s induisent des erreurs considérables sur les paramètres de perfusion et des débits d'injection supérieurs à 10 mL/s n'améliorent pas ces paramètres à cause de la dispersion dominante dans le système veineux, entre le site d'injection et le cœur [Clau 84, Blom 97, Osch 03].

3.2.3 Fonction d'entrée artérielle et corrections apportées

La mesure de l'entrée artérielle n'est pas nécessaire pour tous les modèles. Elle est nécessaire quand il s'agit de faire des mesures quantitatives comme dans le cas du modèle adiabatique de Johnson & Wilson. En effet, la fonction d'entrée artérielle (AIF ou $C_a(t)$) permet de comparer les concentrations du produit de contraste injecté dans les tissus aux quantités réellement injectées et leur dispersion dans le sang avant d'arriver au cerveau, et ainsi corriger les paramètres calculés. Plusieurs facteurs nécessitent une vigilance de la part de l'utilisateur quand on détermine l'AIF, pour

garantir la précision des résultats calculés (paramètres hémodynamiques). Parmi ces paramètres, le choix et la sélection de l'artère, la correction de volume partiel, la dispersion spatiale de l'agent de contraste dans l'artère, le retard d'arrivée du produit de contraste dans l'artère mesurée et le taux d'hématocrite [Mile 07a].

Choix et sélection de l'artère

Afin d'extraire des paramètres de perfusion fiables, la théorie veut qu'on mesure une fonction d'entrée artérielle (AIF) dans une petite artère, la plus proche possible de chaque région d'intérêt (ROI) étudiée [Cala 13].

Ces conditions sont difficiles à mettre en place et à respecter pour les raisons suivantes :

- L'effet du volume partiel est prédominant dans les artérioles de faibles diamètres. Ce phénomène ainsi que sa correction seront expliqués en détail dans le paragraphe suivant. Pour minimiser cet effet, une artère large est généralement choisie pour faire la mesure.
- Il est rarement possible de trouver une artériole proche de chaque ROI. Une AIF "globale" est alors utilisée pour les calculs dans la totalité du cerveau. Des travaux récents ont étudiés l'intérêt et l'apport d'utiliser une AIF "locale" [Also 02, Cala 04]. La validité de ces méthodes est néanmoins sujette à quelques controverses [Will 11, Ble 12] et leur utilisation restera limitée tant que les logiciels commercialisés n'ont pas intégré ces méthodes.

Correction du volume partiel

Le phénomène de volume partiel est bien connu en imagerie X . Il a lieu quand l'objet imagé, ici l'artère, a une dimension proche ou inférieure à la résolution de l'appareil d'imagerie. La concentration artérielle mesurée se retrouve $C_a^{mesuree}(t)$ dans ce cas moyennée avec le tissu environnant et sous-estimée d'un facteur k_{vp} par rapport à la réalité.

$$C_a^{mesuree}(t) = k_{vp} \times C_a(t) \quad (3.2)$$

avec k_{vp} , le facteur de correction du volume partiel inférieur ou égal à 1.

Cette sous-estimation affecte les paramètres hémodynamiques et nécessite une correction. Une méthode de correction indépendante du système d'imagerie consiste à mesurer la courbe de concentration veineuse $C_v(t)$ dans une veine exempte de volume partiel. En considérant $h(t)$ comme étant la fonction de dispersion du traceur de l'artère vers la veine [Cala 00], nous pouvons écrire :

$$C_v(t) = C_a(t) \otimes h(t) = \frac{1}{k_{vp}} \times [C_a^{mesuree}(t) \otimes h(t)] \quad (3.3)$$

Soit A_v et $A_a^{mesuree}$ les aires sous les courbes veineuse et artérielle respectivement. Elles sont exprimées par l'intégrale sous les courbes $C_v(t)$ ou $C_a^{mesuree}$. Sachant que :

$$\int_0^\infty h(t)dt = 1 \quad (3.4)$$

l'équation 3.3 devient :

$$A_v = \frac{1}{k_{vp}} \times A_a^{mesuree} \quad (3.5)$$

Le facteur de volume partiel est donc le rapport des aires sous les courbes artérielle mesurée et veineuse. La courbe artérielle mesurée est multipliée par ce facteur pour corriger l'effet de volume partiel.

Dispersion spatiale de l'agent de contraste

Selon l'artère choisie pour la mesure de $C_a^{mesuree}$, il peut y avoir une dispersion de la concentration d'agent de contraste au cours du temps entre l'endroit où est effectuée la mesure artérielle et l'artériole qui alimente réellement le zone d'intérêt [Cala 00]. Cette dispersion peut être accentuée par les anomalies artérielles telles que les sténoses.

Une étude faite par St Lawrence et Lee sur un fantôme, reproduisant les conditions de circulation chez l'homme, a montré que cet effet est négligeable si $h(t)$ s'approche d'une fonction delta [St L 98a]. Ce résultat a été vérifié jusqu'à une distance de 90 cm entre la mesure et le site d'injection [Mile 07a]. D'autres études ont montré que la dispersion peut être décrite mathématiquement par une fonction de transport vasculaire (VTF) mais son utilisation est encore sujet à débat [Cala 00, Cala 05, Will 06, Will 08, Will 11]. En principe, la dispersion peut être évitée par l'usage d'une AIF "locale".

Retard dans le temps d'arrivée du produit de contraste

Étant donné que le site de mesure est en amont du site d'alimentation en produit de contraste, il existe un retard entre l'arrivée de l'agent de contraste dans le tissu et l'artère utilisée pour effectuer la mesure. Cette source d'erreur peut être évitée selon plusieurs approches : l'utilisation d'une méthode de déconvolution insensible au retard [Remp 94, Smit 04, Wu 03], la modélisation du retard comme un paramètre supplémentaire durant la déconvolution [Vonk 99, Mour 06, Will 06, Will 08], le recalage des données pour fixer la même origine temporelle avant le traitement [Cala 00, Rose 04, Ibar 05] ou l'utilisation d'une AIF "locale" [Also 02, Cala 04].

La modèle de Johnson & Wilson prend en compte ce retard en introduisant un paramètre supplémentaire T_0 , introduit dans l'équation 3.1 qui devient alors [Mile 07a]

$$Q(t)(mg/100g) = C_a^{mesuree}(t - T_0) \otimes F \times R(t) = C_a^{mesuree}(t) \otimes [F \times R(t - T_0)] \quad (3.6)$$

L'hématocrite

L'agent de contraste iodé utilisé dans cette thèse est un traceur plasmatique. Cela signifie que l'agent de contraste occupe un volume du vaisseau "apparent", c'est à dire le volume réel du vaisseau moins le volume occupé par les globules rouges. Pour obtenir le volume réel, on divise le volume mesuré par $(1 - H)$:

$$V_{reel} = \frac{V_{mesure}}{(1 - H)} \quad (3.7)$$

où H est l'hématocrite.

C'est un paramètre à ne pas négliger en imagerie de perfusion, même si sa valeur exacte n'est pas accessible en imagerie *in vivo*. En effet, l'hématocrite varie localement avec le diamètre des vaisseaux (effet Fåhræus-Lindqvist [Fahr 31]), en fonction des tissus et des pathologies. Des valeurs moyennes d'hématocrite sur l'ensemble des capillaires d'un voxel sont tabulées chez l'enfant et l'adulte. Tajima *et al.* font l'hypothèse que 30% des capillaires sont perfusés par du plasma et 70% par du plasma et des globules rouges [Taji 92]. Un taux moyen d'hématocrite égal à 70% a été considéré dans les calculs effectués lors de ce travail.

3.2.4 Modèles mathématiques de la fonction d'entrée artérielle

Malgré l'optimisation des protocoles d'acquisitions et les corrections apportées à la fonction d'entrée artérielle (AIF), quelques difficultés peuvent intervenir quant à la définition de cette fonction. Dans certains cas, par exemple, une AIF très bruitée ou de faible résolution temporelle nécessite d'être lissée pour produire des résultats fiables [Park 06]. D'autre part, dans certains cas, la sélection de l'AIF peut être impossible expérimentalement à cause de la localisation de la tumeur à analyser ou du champ de vue qui n'inclut pas une artère permettant une analyse fiable [Chec 03, DArc 06].

Différentes fonctions mathématiques plus ou moins complexes ont été proposées et testées pour modéliser le premier passage des courbes d'AIF [Balv 08] quand on dispose de quelques points expérimentaux. Il s'agit souvent de combinaisons de fonctions exponentielles. Ces fonctions de substitution, d'une AIF mesurée expérimentalement, sont surtout développées en IRM de perfusion et sont couramment utilisées lors d'études de simulation numérique pour l'évaluation des méthodes d'analyse [Oste 96, Cala 00, Pert 02, Cala 03, Cala 09, Cala 10].

Parmi ces fonctions figurent la fonction Gamma variable, la fonction Gamma variable prenant également en compte la re-circulation du produit de contraste et la fonction Hybride ayant plus de degrés de liberté pour s'adapter à des formes plus complexes de l'AIF. Ces fonctions sont définies dans les équations 3.8, 3.9, 3.10 [Balv 08].

$$AIF_{Gamma} = a(t - t_0)^b e^{-c(t-t_0)} \quad (3.8)$$

$$AIF_{Gamma,recirc} = a_1(t - t_0)^b (e^{-c_1(t-t_0)} + a_2(1 - e^{-c_2(t-t_0)})) \quad (3.9)$$

$$AIF_{Hybride} = a(t - t_0)^b (e^{-c_1(t-t_0)} + de^{-c_2(t-t_0)}) \quad (3.10)$$

où t est le temps, a , b , c , d et t_0 sont les paramètres de fit à définir.

La fonction Gamma variable ayant le moins de degrés de liberté est la plus populaire malgré le fait qu'elle ne donne pas toujours des résultats satisfaisants [Cala 13]. Ces trois fonctions seront utilisées dans le chapitre 6 pour la modélisation de la prise de contraste des métastases cérébrales. Des modèles beaucoup plus complexes prenant en compte la recirculation d'agents de contraste ont été proposés mais ne seront pas utilisés dans ce travail [Osch 03, Hors 09, Bred 10].

Dans le cas où il est impossible de sélectionner l'AIF expérimentalement, d'autres modèles plus complexes ont été étudiés. En effet, il est connu que la fonction d'entrée artérielle dépend de plusieurs paramètres tels que : l'injection du produit de contraste (concentrations, débit, volume...), le

poids, l'âge et le débit cardiaque du patient... [Kim 08, Kim 09, Cala 13]. Ces paramètres doivent donc être pris en compte individuellement pour chaque patient et chaque schéma d'injection.

Kim *et al.* ont construit par exemple des modèles mathématiques pour modéliser l'AIF étudiée lors du cancer du col de l'utérus, à partir du poids de chaque patient, corrélé alors linéairement avec l'amplitude de la fonction de réponse impulsionnelle de l'artère (AIR, *Arterial Impulse Response*) [Kim 08, Kim 09]. Ils ont également proposé, comme d'autres chercheurs, des AIFs moyennes issues d'un large échantillon (*population-averaged AIF*) qui peuvent être appliquées à tous les patients pour une localisation donnée avec des résultats assez satisfaisants [Park 06, Wang 08, Kim 09].

Chapitre 4

Méthodes expérimentales pour le suivi quantitatif d'un produit de contraste iodé

Sommaire

4.1	Protocole de recrutement des patients pour la SSRT	73
4.1.1	Critères de recrutement des patients	73
4.1.2	Système de contention	74
4.1.3	Produit de contraste iodé	75
4.1.4	Protocoles d'imagerie et d'injection du produit de contraste	76
4.1.5	Injecteurs et cathéters	78
4.2	Allergie à l'iode et néphrotoxicité	78
4.3	Dose au patient : Définition de l'index de dose de scanographie et méthode de mesure	79
4.4	Étalonnage du scanner, unités Hounsfield <i>versus</i> concentrations d'iode	81
4.4.1	Analyse des courbes d'étalonnage	83
4.4.2	Ajustement des courbes d'étalonnage	85
4.4.3	Niveau de bruit des images scanner	86
4.5	Analyse de la bio-distribution d'iode dans des métastases cérébrales .	86
4.5.1	Recalage rigide des images	86
4.5.2	Méthode de définition des régions d'intérêt	87
4.5.3	Cartes d'iode quantitatives et mesures de concentrations	88
4.5.4	Critère de stabilité de l'iode au cours du temps	88
4.5.5	Modélisation de la décroissance d'iode en fonction du temps	89
4.6	Calcul des cartes paramétriques de la perfusion cérébrale	89
4.7	Corrélation des concentrations d'iode et des paramètres de perfusion .	91
4.7.1	Approche volumique globale	91
4.7.2	Approche par macro-pixels	92
4.7.3	Méthodes statistiques	92
4.8	Modélisation de la prise de contraste tumorale	92
4.8.1	Extraction des données	94
4.8.2	Premiers tests de convolution	94
4.8.3	Extrapolation de l'IRF	95

4.8.4	Modélisation de la courbe artérielle (seconde injection)	95
4.8.5	Évaluation de l'accord entre les courbes tumorales modélisées et mesurées .	96

Dans ce chapitre, nous présentons le matériel et les méthodes que nous avons utilisés pour étudier la bio-distribution d'un agent de contraste iodé dans des métastases de sujets humains. Les deux protocoles de recrutement testés et les méthodes d'analyses des images et de modélisation seront décrits en détail.

4.1 Protocole de recrutement des patients pour la SSRT

4.1.1 Critères de recrutement des patients

Dix sept patients porteurs de métastases cérébrales ont été recrutés par deux radiothérapeutes du service de radiothérapie du CHU de Grenoble ; un comité d'éthique ayant au préalable approuvé le protocole (Numéro id RCB (AFSSaPS) : 2010-A00773-36) et un consentement éclairé ayant été signé par chacun des patients.

Les critères de recrutement au cours de cette étude étaient basés sur la taille macroscopique de la lésion telle que vue à l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) (diamètre $< 3\text{ cm}$), la localisation (région sustentorielle), le nombre de lésions (< 3 lésions) et l'absence de saignement de la lésion. Les métastases de tous les types de cancer primitifs étant acceptables, ces 4 paramètres étaient les seuls facteurs limitants du recrutement. Les types de cancers primitifs rencontrés pendant le recrutement ont été : poumon, mélanome, sein, rein, colon et vessie.

Les données histologiques et anatomiques des métastases chez les patients recrutés dans chacun des deux protocoles d'injection (1 et 2) sont représentées dans les tableaux 4.1 et 4.2 respectivement. Le volume de la métastase est calculé en sommant les produits de l'épaisseur de coupe et de la surface du contour de la métastase, sur les différentes coupes. Les contours sont tracés sur des images scanners volumiques après injection d'iode sur chaque coupe du volume. Le rayon moyen est déduit du volume en considérant la métastase comme une sphère parfaite. Quelques exemples de physiologie et de localisation de métastases sont illustrées dans la figure 4.1.

Patient #	Type de cancer primaire	Sexe	Volume de la métastase (cm^3)	Rayon moyen de la métastase (cm)
1	Carcinome malpighien du lobe inférieur gauche	M	10.04	1.34
2	Adénocarcinome moyennement différencié du lobe supérieur droit TTF1 +	M	10.49	1.36
3		M	20.93	1.71
3'	Adénocarcinome acinaire TTF1-	M	6.48	1.16
4	Mélanome malin de primitif indéterminé	F	19.43	1.67
5	Adénocarcinome du sigmoïde de type Lieberkhünien	M	27.34	1.87
5'	Adénocarcinome du sigmoïde de type Lieberkhünien	M	1.35	0.69
Moyenne		-	13.72	1.4

Tableau 4.1 – Résumé des caractéristiques des métastases des patients recrutés pour l'étude du premier protocole d'injection (protocole 1). Le symbole (') est utilisé quand un patient a deux métastases dans le champ de vue étudié.

Patient #	Type de cancer primaire	Sexe	Volume de la métastase (cm^3)	Rayon moyen de la métastase (cm)
1	Adénocarcinome bronchique primitive bien différencié TTF1+	F	14.1	1.5
2	Mélanome malin dorsal	M	11.17	1.39
3	Carcinome indifférencié à grandes cellules du lobe supérieur droit	M	1.58	0.72
4	Carcinome à grandes cellules du lobe supérieur droit	M	2.43	0.84
5	Carcinome malpighien du lobe supérieur droit	M	13.63	1.48
5'	Carcinome malpighien du lobe supérieur droit	M	8.84	1.28
6	Carcinome urothélial à grandes cellules avec contingent sarcomatoïde à cellules géantes	M	6.74	1.17
6'	Carcinome urothélial à grandes cellules avec contingent sarcomatoïde à cellules géantes	M	3.71	0.96
7	Adénocarcinome du lobe supérieur droit TTF1-	M	8.66	1.27
7'	Adénocarcinome du lobe supérieur droit TTF1-	M	0.58	0.52
8	Adénocarcinome moyennement différencié d'origine mammaire	F	43.51	2.18
9	Carcinome peu différencié à grandes cellules de primitif pulmonaire du LSD	M	10.46	1.36
10	Adénocarcinome pulmonaire du lobe moyen droit	F	4.17	1
11	Mélanome malin cervical gauche	F	1.45	0.7
11'	Mélanome malin cervical gauche	F	0.56	0.51
12	Rein	M	4.37	1.01
Moyenne		-	8.5	1.12

Tableau 4.2 – Résumé des caractéristiques des métastases des patients recrutés pour l'étude du second protocole d'injection (protocole 2). Le symbole (') est utilisé quand un patient a deux métastases dans le champ de vue étudié.

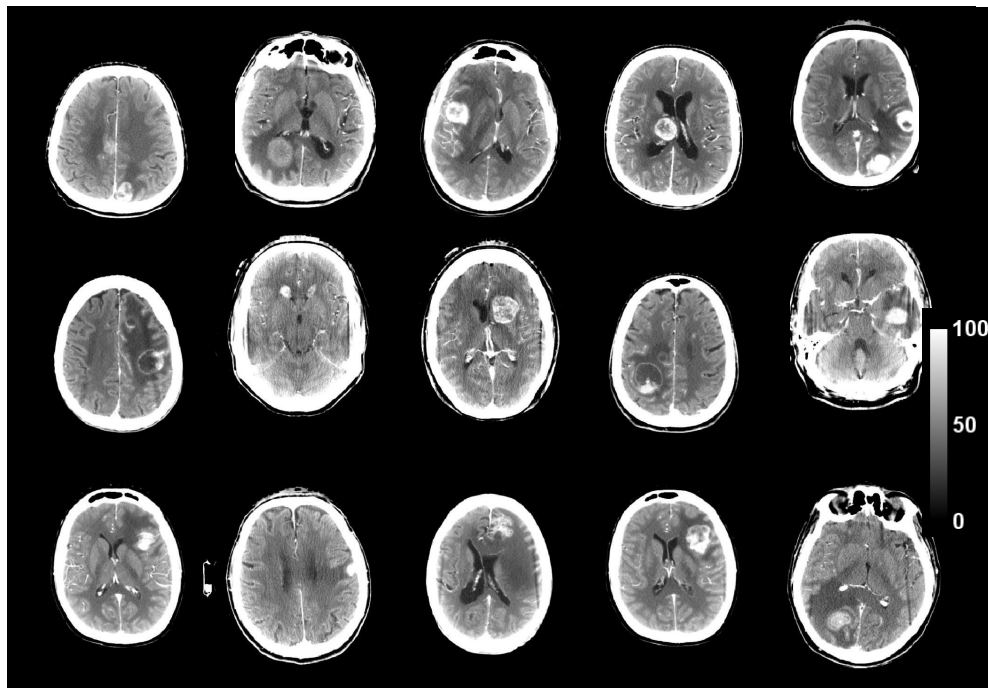


FIGURE 4.1 – Exemples de coupes scanner après injection d'iode montrant différentes formes et localisations de métastases chez certains patients recrutés.

4.1.2 Système de contention

Le protocole de suivi par imagerie étant long (~ 45 minutes), un système de contention (cf. Fig. 4.2) a été nécessaire pour limiter les artefacts de mouvement pendant l'acquisition. De plus, ce système de contention a été utilisé pour le repositionnement du patient à chaque séance de traitement

en conditions stéréotaxiques au CHU.

Pour cela, un masque facial en plastique thermoformé personnalisé a été fabriqué pour chaque patient. Le patron de base en résine est ramolli dans de l'eau chaude et se moule sur le visage. En refroidissant, il durcit en gardant la forme du visage. Le masque présente de nombreux trous disposés en géométrie de nid d'abeilles pour assurer sa légèreté et sa solidité à la fois. Des orifices ouverts au niveau du nez et de la bouche permettent au patient de respirer. Pendant sa fabrication, des emplacements spécifiques sont prévus pour fixer des billes radio-opaques ExacTrac® (*Brainlab AG, Feldkirchen, Allemagne*) servant de repères pour le positionnement précis du patient pour la radiothérapie stéréotaxique (cf. Fig 4.2(a)). La confection du masque est indolore et dure environ 30 minutes.

Finalement, le patient est positionné sur la table du scanner avec son masque. Ce dernier est fixé sur un cadre stéréotaxique Brainlab® (*Brainlab AG, Feldkirchen, Allemagne*) classiquement utilisé en radiothérapie stéréotaxique, comme le montre la figure 4.2(b).



(a) Billes radio-opaques de positionnement. (b) Masque thermoformé fixé sur le cadre stéréotaxique (bleu).

FIGURE 4.2 – Exemple d'un système de contention du patient. Pour la SSRT, l'insert buccal n'est pas utilisé et un renfort autour du menton est effectué.

4.1.3 Produit de contraste iodé

Le produit de contraste iodé utilisé dans cette étude est l'Ioméron® 400 (400mg/mL d'iode) fabriqué par Bracco S.P.A (*Bracco, Milan, Italie*). C'est une solution injectable tri-iodée, hydrosoluble, non ionique, monomère, de basse osmolalité (726 mOsm/kg H₂O à 37°C) et de faible viscosité (12,6 mPa.s à 37°C). Son principe actif est l'Ioméprol. Chez le volontaire sain, les demi-vies moyennes de distribution et d'élimination de l'Ioméprol sont, respectivement, de 23 minutes ± 14 et de 109 minutes ± 20.

Ce produit de contraste a été choisi principalement pour sa faible osmolalité. De plus, il est utilisé dans de nombreux examens radiologiques de diagnostic (urographie intraveineuse, scanographie du cerveau et du corps, angiographie numérisée par voie intraveineuse...) et ses effets indésirables sont bien connus et maîtrisés.

4.1.4 Protocoles d'imagerie et d'injection du produit de contraste

L'objectif de ce protocole d'imagerie et de perfusion est d'acquérir les éléments et les images nécessaires pour :

- La préparation du plan de traitement et la dosimétrie du patient dans le cadre du traitement au CHU et au synchrotron (anatomie, densités, contourage des volumes cibles et des organes à risques...). À cet effet, des images anatomiques en 3 dimensions ont été acquises à haute résolution selon le protocole crâne habituellement utilisé au CHU. Les paramètres d'acquisition sont détaillés plus loin dans ce paragraphe.
- Le calcul des cartes des paramètres de perfusion cérébrale (volume sanguin cérébral, débit sanguin cérébral, temps de transit moyen et perméabilité). Dans ce cas, quatre images centrées autour de l'isocentre de la métastase ont été acquises à faible dose (comparée aux acquisitions anatomiques en 3D) et avec un champ de vue réduit pour la sélection de la fonction d'entrée artérielle en minimisant les effets de volume partiel (cf. chapitre 3, section 3.2.3).
- L'analyse de la bio-distribution d'iode dans la métastase au cours du temps. Dans ce cas, les paramètres d'acquisition étaient les mêmes que pour le protocole de perfusion. Une dose de rayons X faible par acquisition est nécessaire ici, pour permettre un suivi temporel suffisamment long sans dépôt de dose conséquent chez le patient.

L'imagerie a été réalisée avec un scanner conventionnel de radiothérapie à 16 barrettes permettant d'acquérir jusqu'à 16 coupes de 0.625 mm simultanément (*LightSpeed™, RT¹⁶ ; GE Healthcare Technologies, Waukesha, WI, USA*).

Le protocole est illustré dans la figure 4.3. Il comporte deux injections intra-veineuses d'Ioméron[®], deux injections de sérum physiologique (*flush*) et quatre séquences d'imagerie scanner effectuées dans l'ordre suivant :

1. Scanner volumique avant l'injection du produit de contraste iodé (120 kV_p , 375 mA.s) : mode helical (pitch = 0.562), 80 coupes environ (cerveau entier), 2.5 mm d'épaisseur de coupe, 50 cm de champ de vue (large SFOV) et une matrice de taille 512 x 512 pixels. Cette acquisition est nécessaire pour le plan de traitement du patient (calcul Monte Carlo avec le TPS *ISOgray[®], Dosisoft, Cachan, France*).
2. Scanner d'imagerie de perfusion (80 kV_p , 125 mA) : mode axial dynamique, 4 coupes adjacentes de 5 mm d'épaisseur de coupe par rotation de tube (1 seconde), 25 cm de champ de vue (head SFOV) et une matrice de taille 512 x 512 pixels.
Les acquisitions sont effectuées sur une durée de 3 *minutes* (pour extraire les paramètres de perfusion) : un premier scan avant injection sert à acquérir le niveau de base initial. Il est suivi, 3 secondes plus tard, par une injection bolus du produit de contraste (40 mL à 4 mL/s). Après cette injection, 29 scans sont effectués à deux secondes d'intervalle puis 2 scans à 2 et 3 *minutes* du début de l'acquisition cinématique.

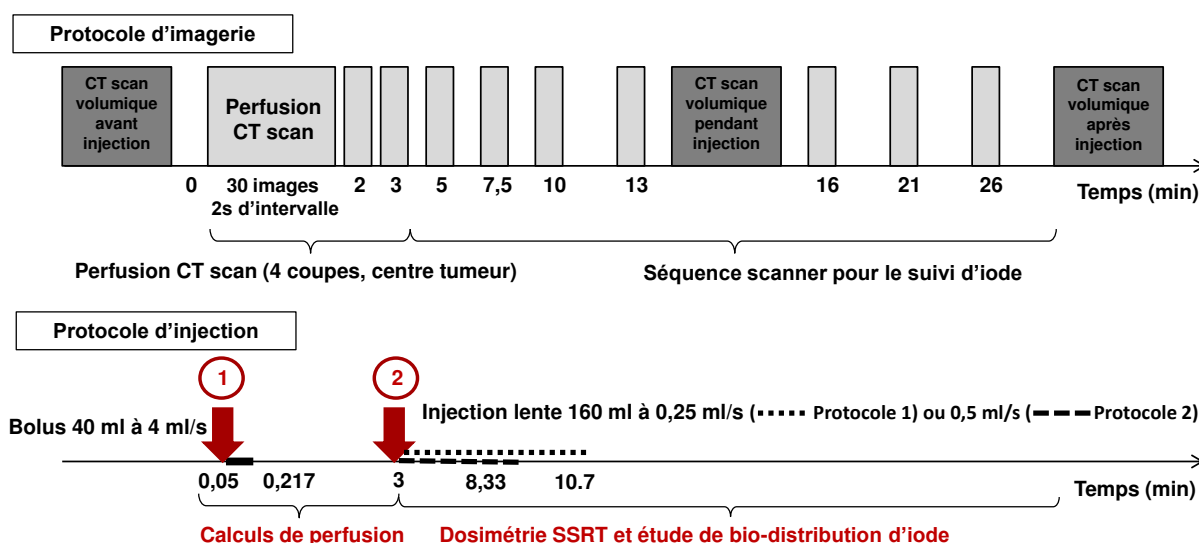


FIGURE 4.3 – Protocoles d'injection et d'imagerie scanner. Deux injections sont effectuées : un bolus pour le calcul des paramètres de perfusion (40 mL à 4 mL/s) et une injection lente pour l'étude de la bio-distribution d'iode (160 mL à 0.25 mL/s pour le protocole 1 et 0.5 mL/s pour le protocole 2). Gris foncé : scanner volumique (120 kV_p, 375 mA, pitch = 0.562, 2.5 mm d'épaisseur de coupe). Gris clair : scanner axial dynamique : 4 coupes centrées sur le centre de la métastase pour le suivi des concentrations d'iode au cours du temps (80 kV_p, 125 mA, 5 mm d'épaisseur de coupe).

3. Suivi de l'injection lente d'iode (80 kV_p, 125 mA) : mode axial dynamique, 4 coupes adjacentes de 5 mm d'épaisseur de coupe par rotation de tube (1 seconde), 25 cm de champ de vue (head SFOV) et une matrice de taille 512 x 512 pixels.

Ces acquisitions sont effectuées pour mesurer la bio-distribution d'iode (concentrations atteintes dans la métastase et leur stabilité) et s'étalent sur 30 minutes. Ce temps correspond au maximum de temps nécessaire pour effectuer le traitement en SSRT.

L'injection lente a pour but de charger la métastase en iode et de maintenir sa concentration stable pendant toute la durée de l'irradiation. L'injection (160 mL) démarre 3 minutes après le début de l'injection du bolus (cf. paragraphe 2).

Deux débits d'injection ont été testés : 0.25 mL/s (5 patients, protocole 1) et 0.5 mL/s (12 patients, protocole 2). Des images sont acquises à 2, 4.5, 7, 10, 13, 18 et 23 minutes après le début de l'injection lente.

4. Deux scanners volumiques après l'injection d'iode sont effectués pour la dosimétrie et la planification du traitement (ISOgray®) du patient à 15 et 30 minutes du début de l'imagerie. Les paramètres d'acquisition sont identiques à ceux utilisés dans la partie 1.

Chacune des deux injections d'iode est suivie d'une injection de sérum physiologique (*flush*) pour faciliter la circulation du produit de contraste. Un volume de sérum physiologique de 10 mL est injecté après le bolus et 25 mL sont injectés suite à l'injection lente.

Les paramètres de tension, de courant et d'épaisseur de coupe des acquisitions volumiques (120 kV_p , 375 $mA.s$ et 2.5 mm) ont été choisies pour obtenir des images de haute résolution, nécessaire à la planification du traitement.

Ces paramètres ont été adaptés pour l'acquisition des images de perfusion et de suivi temporel de façon à réduire la dose de rayonnement délivrée au patient. Ils ont été sélectionnés selon les recommandations de différentes études d'optimisation de l'imagerie de perfusion (cf. chapitre 3, section 3.2.2) [Mile 03, Mile 07a, Petr 10]. Le champ de vue (head) choisi pour les images cinétiques permet de sélectionner facilement l'artère et de réduire l'effet du volume partiel.

L'information des images reconstruites par le scanner est proportionnelle aux coefficients d'atténuation linéique des matériaux. Les valeurs des pixels sont résolues en unités Hounsfield ou nombres CT définis tels que l'équation 2.4, donnée dans le chapitre 2, page 37.

4.1.5 Injecteurs et cathéters

Deux injecteurs télécommandés ont été utilisés pour effectuer chacune des deux injections du produit de contraste :

- CT Exprimé 3D™, Swiss medical care, Lausanne, Switzerland.
- Volumat Agilia™, Fresenius Kabi, Brezins, France.

Des cathéters CATHLON® verts (18 g) ou roses (20 g) (Smiths Medical, Rungis, France) avaient été introduits au préalable dans la veine du bras.

4.2 Allergie à l'iode et néphrotoxicité

La plupart des produits de contraste iodés utilisés en radiologie s'éliminent par les reins et peuvent produire une perturbation transitoire de la fonction rénale chez certains patients.

La néphropathie induite par les agents de contraste désigne l'apparition d'une dysfonction rénale importante après administration intraveineuse de produits de contraste [Amet 12].

La clairance de la créatinine est un indice de l'insuffisance rénale et peut être calculée selon la formule de Cockcroft et Gault :

$$Cl_{Cr}(mL/min) = \frac{(140 - Age(annees))}{[Cr](\mu moles/L)} \times Poids(kg) \times k \quad (4.1)$$

où $[Cr]$ est la créatinine et k un coefficient qui vaut 1.23 chez l'homme et 1.04 chez la femme.

L'interprétation de la clairance de la créatinine se fait selon la grille suivante :

- De 80 à 120 mL/min : Valeurs normales
- entre 60 et 80 mL/min : Insuffisance rénale légère
- entre 30 et 60 mL/min : Insuffisance rénale modérée
- < 30 mL/min : Insuffisance rénale sévère

D'après différentes sociétés de radiologie (Americian College of Radiology ACR, Société Française de Radiologie SFR), lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min , l'injection de produit de contraste iodé est déconseillée en l'absence de nécessité absolue et un avis spécialisé est requis avant cette injection.

Des analyses de sang ont été effectuées avant et après le protocole décrit dans la section 4.1.4 pour surveiller la clairance de la créatinine de chaque patient. Aucun des patients n'a rencontré une allergie à l'iode ou une néphrotoxicité. La clairance de la créatinine est restée supérieure à 60 mL/min pour tous les cas. L'insuffisance rénale légère observée chez quelques patients ayant des valeurs entre 60 et 80 mL/min était essentiellement due à leur traitement de chimiothérapie.

4.3 Dose au patient : Définition de l'index de dose de scanographie et méthode de mesure

Le protocole d'imagerie utilisé dans cette étude nécessite d'acquérir un grand nombre d'images et induit un dépôt de dose que l'on se doit d'évaluer. Il existe différents outils pour mesurer la dose. Nous avons choisi la mesure par chambre d'ionisation crayon couplée à un électromètre selon le protocole CTDI.

La dose totale reçue par chaque patient a été évaluée en mesurant un indicateur de la dose aux tissus : l'Indice de Dose Scanographique (IDS) ou Computed Tomography Dose Index (CTDI) en anglais [Amer 10, Decr 07, Kale 14, Edyv 03]. Le CTDI est défini comme étant l'intégrale du profil de dose $D(z)$ calculé le long de l'axe z (axe de rotation du tube), pour une rotation axiale unique du tube de 360° , normalisée par le produit du nombre de coupes tomographiques N produites en une rotation axiale du tube de 360° et de la largeur nominale des coupes tomographiques T .

$$CTDI(mGy) = \frac{1}{N \times T} \int_{-\infty}^{+\infty} D(z) dz \quad (4.2)$$

En pratique, on restreint la mesure au $CTDI_{100}$ ou $CTDI_{150}$ qui est le CTDI mesuré sur une longueur axiale, de 100 ou 150 mm (longueur de la chambre d'ionisation crayon utilisée pour la mesure) centrée sur la coupe. Dans notre cas, le $CTDI_{150}$ a été utilisé :

$$CTDI_{150}(mGy) = \frac{1}{N \times T} \int_{-75mm}^{+75mm} D(z) dz \quad (4.3)$$

Un fantôme scanner tête dédié à la mesure du CTDI ainsi qu'une chambre d'ionisation de type crayon de 15 cm de longueur (PTW, TM77336) couplée à un électromètre (UNIDOS T10002) ont été utilisés pour la mesure (cf. Fig. 4.4) [Asso 81]. Le duo chambre d'ionisation-électromètre avait été calibré au préalable par PTB à plusieurs qualités de rayonnement pour des mesures de dose absolues (certificat d'étalonnage PTB60159-11, PTB, Braunschweig, Allemagne, Décembre 2011). En pratique, le facteur de correction k_{Q,Q_0} , correspondant à la qualité du faisceau utilisé, est obtenu en interpolant les valeurs indiquées par le certificat. Le fantôme tête se compose d'un cylindre en PMMA (polyméthacrylate de méthyle) de 16 cm de diamètre et 15 cm de hauteur (PTW, Freiburg, Allemagne). Il dispose de 5 cavités pour recevoir la chambre d'ionisation crayon. Avant toute mesure, les valeurs de pression P (en hPa) et de température T (en degrés Celsius) doivent être saisies. Cette étape est indispensable pour corriger la lecture du facteur de correction :

$$k_{T,P} = \frac{P_0(T + 273, 15)}{P(T_0 + 273, 15)} \quad (4.4)$$

où $P_0=1013,25$ hPa et $T_0=20^\circ C$ sont les conditions normales d'étalonnage de pression et de température.



FIGURE 4.4 – Fantômes de tête (16 cm) et de corps (32 cm) pour la mesure de l'indice de dose scanographique et chambre d'ionisation crayon. Nous utilisons le fantôme tête et une chambre d'ionisation de 15 cm de longueur pour nos mesures.

Le fantôme est positionné sur la table du scanner. Puis il est aligné et centré à l'isocentre du scanner. Les mesures sont effectuées en introduisant la chambre d'ionisation dans les 5 différentes cavités. Les cavités qui ne sont pas utilisées pendant la mesure sont comblées par des inserts en PMMA.

La mesure de dose au centre est utilisée pour calculer le CTDI central ($CTDI_{centre}$). Pour obtenir le CTDI périphérique ($CTDI_{peripherique}$), il est nécessaire de mesurer la dose dans les quatre positions cardinales du fantôme, de manière à obtenir une moyenne. En effet, suivant la position de la cavité par rapport à la table du patient, l'atténuation et le diffusé dus à la table ne sont pas les mêmes et le CTDI mesuré est légèrement différent.

Le CTDI central et le CTDI périphérique moyen sont ensuite utilisés pour calculer le CTDI pondéré ou $CTDI_w$ selon la formule suivante :

$$CTDI_w = \frac{CTDI_{centre} + 2 \times \overline{CTDI_{peripherique}}}{3} \quad (4.5)$$

Dans le cas d'une acquisition hélicoïdale, la grandeur dosimétrique de référence est le CTDI volumique ($CTDI_{vol}$) qui tient compte de l'influence du pitch sur la dose, le pitch étant le rapport entre le déplacement de la table durant un tour et la collimation du faisceau de rayons X et l'épaisseur totale des coupes acquises simultanément :

$$CTDI_{vol} = \frac{CTDI_w}{pitch} \quad (4.6)$$

Le risque radio-biologique induit au patient lors d'un examen CT dépend aussi de la longueur scannée. Pour mesurer la dose d'une irradiation de longueur L, on utilise le produit dose-longueur (PDL) :

$$PDL(mGy.cm) = CTDI(mGy) \times L(cm) \quad (4.7)$$

Pour le protocole 2 utilisé, le $CTDI_w$ a atteint 230 mGy pour les 39 images (scanner de suivi d'iode). Le $CTDI_{vol}$ a été estimé à 290 mGy pour les trois scanners volumiques effectués. Le PDL total valait 5000 mGy.cm. Ces mesures étaient systématiquement en accord avec les valeurs données par le constructeur sur la console du scanner et les doses tabulées dans certaines études [Hamb 03, Hira 05b, Mnyu 09].

4.4 Étalonnage du scanner, unités Hounsfield *versus* concentrations d'iode

L'étalonnage du scanner est une étape primordiale pour extraire l'information de la bio-distribution d'iode dans les images. Elle permet de convertir les nombres CT ou unités Hounsfield (UH), définis par l'équation 2.4, en concentrations d'iode. Ces données permettent ensuite d'analyser les images acquises en terme de concentrations absolues et donc d'estimer la fraction d'augmentation de dose possible en SSRT.

Pour établir la courbe d'étalonnage, un fantôme circulaire en Lucite (nom commercial du PMMA) de 16,5 cm de diamètre fabriqué exclusivement pour cet usage [Elle 02] a été utilisé. Il est entouré de 0,5 cm d'aluminium pour simuler l'os du crâne. Le fantôme illustré par une coupe scanner dans la figure 4.5 est constitué de deux étages contenant 8 tubes chacun : 8 tubes contenant des solutions de différentes concentrations d'iode diluées dans de l'eau distillée dans l'étage supérieur et 8 tubes d'eau distillée dans l'étage inférieur. Les tubes avant et sans iode sont disposés parallèlement entre eux afin de faciliter la soustraction des images et le calcul des cartes de réhaussement d'UH. Les images de réhaussement d'unités Hounsfield dû à la présence d'iode sont donc obtenues par soustraction entre une coupe contenant les tubes d'iode et une coupe de référence contenant les tubes d'eau. La figure 4.6 illustre cette opération appliquée à un patient.

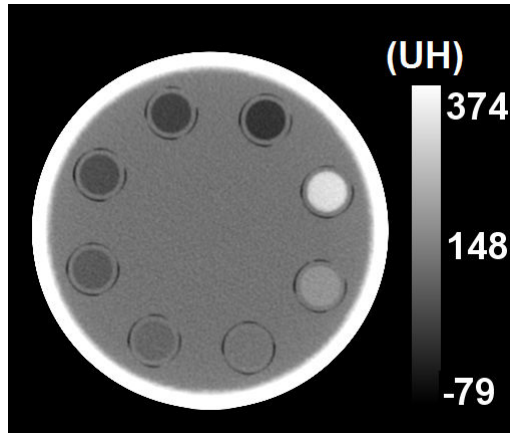


FIGURE 4.5 – Coupe scanner du fantôme d'étalonnage des unités Hounsfield en fonction des concentrations d'iode. Le fantôme en Lucite est entouré par 0.5 cm d'aluminium. Les huit tubes contenant différentes solutions d'iode (0, 1, 2, 3, 4, 5, 7 et 10 mg/mL) sont visibles.

Deux séries de données d'étalonnage de 15 concentrations d'iode comprises entre 0 et 11 mg/mL ont été établies à 120 kV_p (scanner volumique, $E_{coupe} = 2.5$ mm, $D \sim 100$ mGy) et 80 kV_p (scanner cinétique, $E_{coupe} = 5$ mm, $D \sim 6$ mGy) en respectant les paramètres utilisés dans le protocole d'imagerie (cf. Fig.4.3 et section 4.1.4). Les solutions d'iode ont été préparées par dilution d'une solution mère de 350 mg/mL. Les concentrations de ces solutions ont été ensuite mesurées en utilisant la tomographie quantitative par rayonnement synchrotron ou SRCT (cf. chapitre 2, section 2.3.6) [Elle 02].

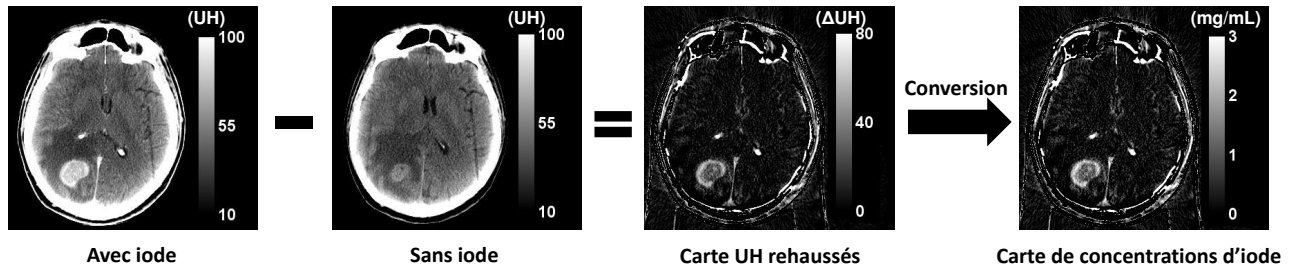


FIGURE 4.6 – Schéma de conversion des images scanner en cartes de concentrations d'iode. Une soustraction est faite entre une image après injection d'iode et une image de référence avant injection. La carte de rehaussement des unités Hounsfield ainsi obtenue est convertie en carte de concentrations d'iode en utilisant la courbe d'étalonnage illustrée dans la figure 4.7. La métastase prend plus le contraste que le reste du cerveau à cause de l'accumulation du produit de contraste dans le tissu tumoral due à la rupture de la barrière hémato-encéphalique (cf. chapitre 1, section 1.3.3, page 16).

Le tableau 4.3 résume les valeurs de concentrations d'iode par dilution, les concentrations déterminées par SRCT et les nombres CT correspondant à 80 et 120 kV_p .

$[I]_{dilution}$ (mg/mL)	$[I]_{mesures, synchrotron}$ $\pm 10^{-3}$ (mg/mL)	UH à 120 kV_p	UH à 80 kV_p
Série 1			
0	-0.01	0.15 ± 1.43	0.28 ± 6.17
1	1.03	23.73 ± 1.40	37.13 ± 6.34
2	1.99	46.62 ± 1.54	73.12 ± 6.66
3	2.91	68.59 ± 1.62	108.29 ± 6.97
4	3.99	93.63 ± 1.60	149.18 ± 6.73
4.5	4.44	101.70 ± 1.54	162.36 ± 6.45
5	4.84	115.44 ± 15.23	245.31 ± 15.23
5.5	5.41	125.58 ± 1.49	307.18 ± 7.83
Série 2			
6	5.98	138.10 ± 1.58	346.31 ± 6.48
6.5	6.55	152.42 ± 1.54	373.13 ± 7.07
7	6.84	158.71 ± 1.59	383.90 ± 7.57
8	7.69	177.94 ± 1.56	417.61 ± 7.42
9	8.83	199.47 ± 1.56	458.58 ± 7.18
10	9.52	217.78 ± 1.56	488.92 ± 7.18
11	11.40	259.84 ± 1.57	564.05 ± 7.61

Tableau 4.3 – Deux séries de mesures de concentrations d'iode par rayonnement synchrotron, et les nombres CT (UH) correspondant à 80 et 120 kV_p , mesurés avec le scanner *GE LightSpeed* de radiothérapie du CHU de Grenoble. Les écart-types sur les mesures des concentrations d'iode au synchrotron sont inférieurs à 10^{-3} mg/mL.

La figure 4.7 représente les courbes d'étalonnage d'iode sélectionnées parmi plusieurs campagnes de mesures pour les deux tensions, 80 et 120 kV_p . Une relation linéaire entre les concentrations d'iode et les UH avait préalablement été rapportée (cf. Fig 4.8) [Mile 07b]. Dans notre étude, une courbe non-linéaire et reproductible (diverses campagnes de mesures indépendantes et espacées dans le temps) est observée à 80 kV_p pour l'intervalle [150 - 350] HU.

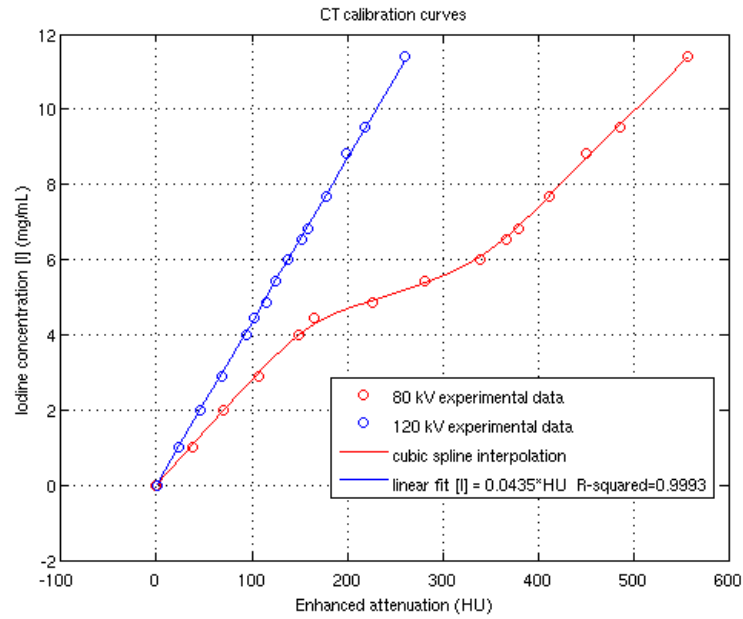


FIGURE 4.7 – Courbes d'étalonnage du scanner : concentration d'iode comprise entre 0 et 12 mg/mL en fonction du rehaussement des unités Hounsfield mesurées dans un fantôme à 80 (champ "head") et 120 kV_p (champ "body"). Une interpolation par une B-spline cubique (à 80 kV_p) et un ajustement linéaire (à 120 kV_p) ont été utilisés pour retrouver les concentrations d'iode à partir des images scanner.

4.4.1 Analyse des courbes d'étalonnage

Plusieurs campagnes de mesures au CHU de Grenoble et au CH de Chambéry, utilisant divers scanners, ont été réalisées. La figure 4.9 montrent une série de courbes d'étalonnage réalisées dans le temps avec un même modèle de scanner *LightSpeed* de *General Electrics* au CHU de Grenoble et au CHU de chambéry, un scanner de médecine nucléaire (PET/CT) de *General Electrics* et un scanner de médecine nucléaire (PET/CT) de *Siemens*. Les acquisitions ont été effectuées avec les mêmes paramètres de scanner utilisés à 80 kV_p et 120 kV_p en variant le champ de vue. Nous pouvons constater une non-linéarité avec le scanner *LightSpeed* de *General Electrics* quand un champ "head" est utilisé et ceci pour les deux tensions étudiées (80 et 120 kV_p). Pour le scanner *Siemens*, le champ de vue n'a aucune influence sur l'étalonnage. L'influence du champ de vue est donc à considérer

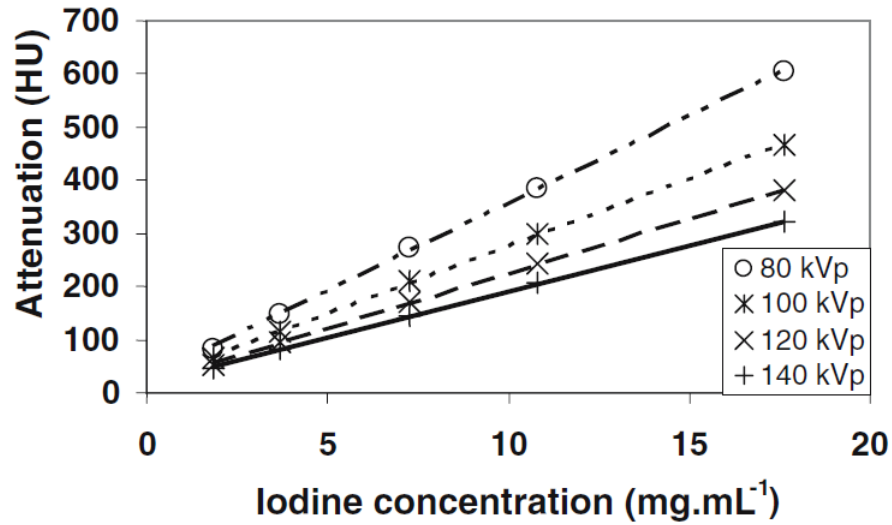


FIGURE 4.8 – Courbes d'étalonnage mesurées par Miles *et al.* dans un fantôme pour des tensions comprises entre 80 et 140 kV_p . Ces courbes montrent une variation linéaire entre l'atténuation des UH et les concentrations d'iode [Mile 07b].

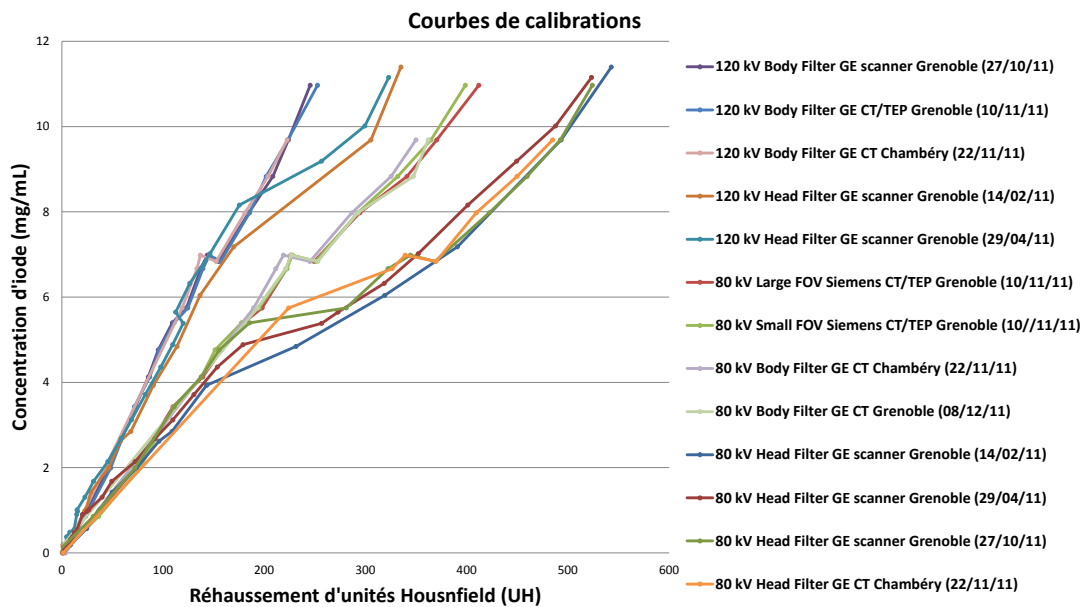


FIGURE 4.9 – Comparaison des courbes d'étalonnage provenant de différents scanners en variant la tension et la taille du champ de vue. Une non-linéarité des courbes est observée pour les scanners *GE* à 80 kV_p et 120 kV_p quand un champ "head" est sélectionnée.

pour le scanner de *GE*.

4.4.2 Ajustement des courbes d'étalonnage

Pour utiliser ces courbes d'étalonnage dans la conversion en concentrations, un ajustement linéaire a été utilisé pour convertir les UH en concentrations d'iode (mg/mL) à 120 kV_p (cf. Fig. 4.7). Concernant l'étalonnage à 80 kV_p , nous avons comparé l'interpolation par la fonction spline (fonction *interp1* de *Matlab* utilisant la méthode '*spline*') et l'ajustement par des courbes de Béziens (B-spline) avec deux valeurs de tolérance (fonction *spaps* ou *smoothing spline* de *Matlab*) (cf. Fig 4.10). Ces deux fonctions sont définies par défaut dans *Matlab*[®] (*Matlab*, version 7.11.0.584, R2010b). Le critère de tolérance définit le degré de lissage du spline (spline monotone). Plus il est élevé, plus la fonction est contrainte à passer par les points expérimentaux. Ces deux modèles permettent une interpolation plus pertinente que des modèles plus simples de type polynomial ou linéaire.

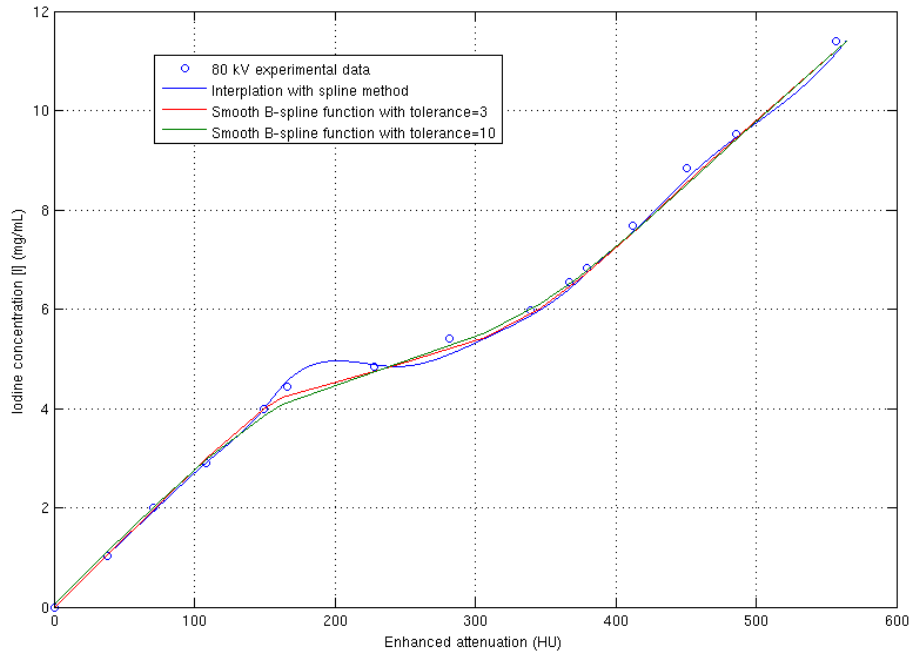


FIGURE 4.10 – Ajustement de la courbe d'étalonnage à 80 kV_p : comparaison de l'interpolation par spline et de l'ajustement par une courbe de Bézier cubique pour deux seuils de tolérance différents.

Une interpolation par la méthode de spline cubique est une interpolation d'une fonction définie par intervalles par des polynômes de degré 3 :

$$P(t) = a + bt + ct^2 + dt^3 \quad (4.8)$$

où a , b , c et d sont les quatre contraintes qui définissent le spline.

Une courbe de Bézier cubique est la courbe $B(t)$ définie par les points de contrôle P_0 , P_1 , P_2 et P_3 . Sa forme paramétrique est donnée par l'équation :

$$B(t) = P_0(1-t)^3 + 3P_1t(1-t)^2 + 3P_2t^2(1-t) + P_3t^3, t \in [0, 1]. \quad (4.9)$$

L'interpolation par un B-spline avec une tolérance égale à 3 a été adoptée pour avoir un bon compromis entre l'interpolation spline produisant des oscillations dans chaque intervalle entre deux points expérimentaux et l'interpolation avec une tolérance de 10 trop exigeante (interpolation par segments de droite entre deux points).

4.4.3 Niveau de bruit des images scanner

Finalement, le bruit, défini par l'*ImPACTScan* comme l'écart-type du nombre CT mesuré dans une ROI homogène de diamètre égal à 8 cm [Asso 81], a atteint 5 UH à 120 kV_p et 25 UH à 80 kV_p. Cela conduit à une incertitude sur la mesure des concentrations d'iode inférieure à 0.5 mg/mL (5 % sur la dose). Une analyse plus détaillée et complète du bruit est décrite dans les paragraphes 7.5.2 et 8.5 du chapitre 8 (pages 146 et 164).

4.5 Analyse de la bio-distribution d'iode dans des métastases cérébrales

Une routine *Matlab*[®] (*Matlab*, version 7.11.0.584, R2010b) a été développée pour la lecture, l'affichage graphique et le traitement des images, ainsi que pour l'analyse de données. Cette routine dérive d'un code développé par l'équipe 5 de l'Institut des Neurosciences de Grenoble (GIN) pour l'étude de la micro-vascularisation chez le petit animal en IRM. Il a été adapté et modifié pour les besoins de ce travail. Plusieurs fonctions ont été ajoutées à cette interface, entre autres, la conversion des images codées en Unités Hounsfield (UH) en cartes de concentrations d'iode et l'affichage des courbes temporelles pour chaque pixel.

Comme nous l'avons expliqué précédemment, deux types d'images ont été acquis : les images cinétiques sur 4 coupes autour de l'isocentre de la métastase et les images volumiques 3D de tout le cerveau. Ces images ont été analysées séparément pour extraire des concentrations moyennes d'iode mesurées dans des régions d'intérêt. Les concentrations extraites de chaque type d'images ont été ensuite comparées entre elles, comme nous le verrons par la suite.

4.5.1 Recalage rigide des images

Malgré le système de contention utilisé, certains patients ont pu bouger de quelques millimètres pendant les acquisitions, car le protocole d'imagerie est assez long. Nous avons donc procédé au recalage des images cinétiques et volumiques des patients avant d'effectuer les analyses quantitatives d'iode.

Pour cela, nous avons importé les images dans le TPS *ISOgray*[®] et utilisé le module de recalage rigide automatique existant sur cette station. Un recalage rigide consiste en une combinaison de trois translations et de trois rotations dans l'espace tridimensionnel. Ce recalage est couramment appliqué aux images du cerveau en imagerie médicale [Plui 03, Zito 03, Bank 08, Dhaw 08]. En effet, à l'intérieur du crâne, les distorsions et les déformations non linéaires ne peuvent pas avoir lieu.

Les images cinétiques (4 coupes de volume 25 cm × 25 cm × 5 mm) ont été recalées coupe par coupe à chaque temps par rapport au volume de référence (les 4 coupes acquises avant injection).

En ce qui concerne les images volumiques, les deux volumes imagés après l'injection d'iode ont

été recalés sur le volume imagé au début du protocole d'imagerie, avant l'injection du produit de contraste.

4.5.2 Méthode de définition des régions d'intérêt

Pour mesurer les concentrations moyennes d'iode dans la métastase, des régions d'intérêt (ROIs) ont été tracées à main levée sur les images.

Acquisitions volumiques

La dernière série d'images volumiques (cf. Fig. 4.3), après injection du produit de contraste, présente un bon rapport signal sur bruit. Ceci permet de distinguer la zone de prise de contraste du reste des tissus par un simple réglage des échelles de contraste et de luminosité. Des régions d'intérêt ont été tracées coupe par coupe sur ces images en délimitant les parties où le produit de contraste est visible dans la lésion et en excluant les parties nécrotiques de la métastase. Le seuil de visibilité du niveau d'iode est inférieur à 0.5 mg/mL et peut aller jusqu'à 0.1 mg/mL en modifiant l'échelle de contraste. Une ROI de tout le volume de la lésion a été construite par l'union des ROIs tracées sur chaque coupe.

Acquisitions cinétiques

Concernant les images cinétiques, la délimitation des ROIs n'est pas aussi évidente. En effet, ces images sont d'abord acquises à faible dose, le rapport signal sur bruit est donc plus faible que celui des images volumiques. De plus, la prise de contraste de la métastase au cours du temps évolue : l'intensité du signal et l'étalement spatial du produit de contraste augmentent au cours du temps et atteignent un maximum puis décroissent lentement (cf. Fig. 4.11).

La concentration du produit de contraste atteint son maximum et sa distribution se stabilise dans

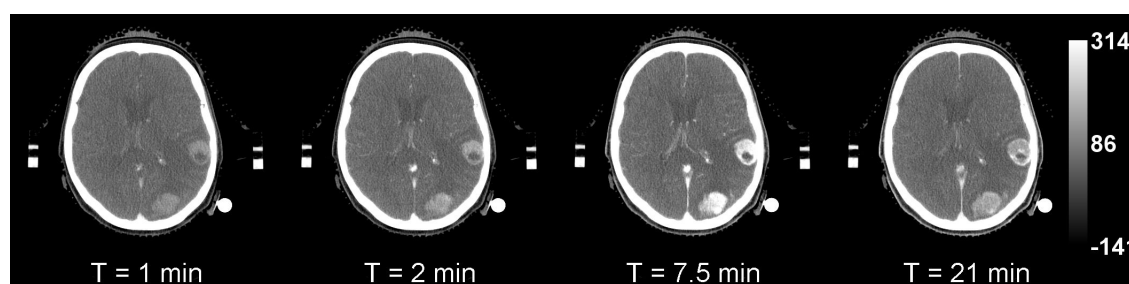


FIGURE 4.11 – Évolution de l'intensité du signal et de l'étalement du produit de contraste dans des métastases imagées sur une coupe au cours du temps. Le temps T, indiqué en minutes, correspond au temps écoulé à partir du début du protocole d'imagerie. L'intensité augmente jusqu'à un maximum puis décroît lentement avec le temps. Le produit de contraste s'étale spatialement avec le temps.

la lésion à partir de la fin de la seconde injection lente (cf. section 4.1.4, partie 3), c'est à dire à partir 820 s pour le protocole 1 et 500 s pour le protocole 2. C'est dans cette fenêtre temporelle que

les irradiations SSRT sont prévues.

Afin d'améliorer le contraste des images cinétiques et de s'affranchir des variabilités au cours du temps, nous avons choisi de tracer les ROIs sur une image qui représente la moyenne temporelle (*mean projection*) pour chacune des quatre coupes.

Pour cela, nous avons calculé une image moyenne sur les derniers temps d'acquisition (3 derniers points pour le protocole 1 (0.25 mL/s) et 5 derniers points pour le protocole 2 (0.5 mL/s)).

Les ROIs tracées sur les images cinétiques sont les suivantes :

- Une ROI "métastase" en excluant la partie nécrotique sur chaque coupe (cf. Fig. 4.12). Quand plusieurs métastases étaient présentes sur la même coupe et dans le champ de vue, plusieurs ROIs "métastase" étaient tracées.
- Une ROI "matière grise" controlatérale.
- Une ROI entourant la métastase sur la moyenne de chacune des 4 coupes a également été aussi dessinée.

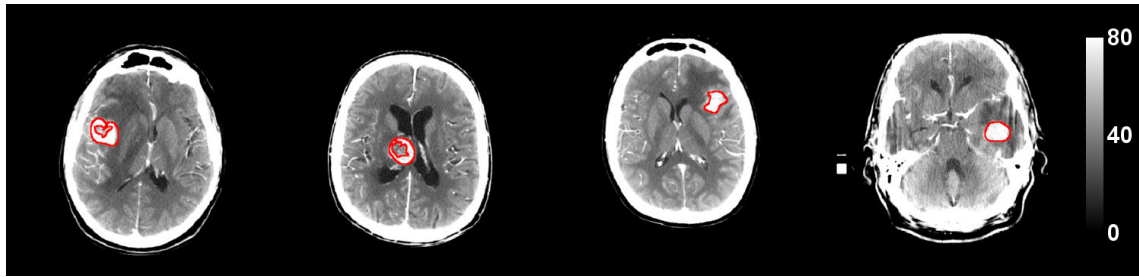


FIGURE 4.12 – Exemples de contours de régions d'intérêt tumorales sur des coupes de scanner cinétique moyennées dans le temps (après la fin de la seconde injection lente). Les ROIs entourent les zones de prise de contraste de la métastase. Les parties nécrotiques des métastases sont exclues.

4.5.3 Cartes d'iode quantitatives et mesures de concentrations

Suite au recalage, les images volumiques et cinétiques ont été d'abord soustraites des images de référence avant l'injection d'iode. Elles ont été ensuite converties en cartes de concentrations d'iode en utilisant les courbes d'étalonnages de la figure 4.7, et selon la méthode expliquée par la figure 4.6.

Nous avons mesuré les concentrations moyennes dans tout le volume de la métastase sur les images volumiques.

Les valeurs moyenne et maximale de concentration d'iode ont été mesurées pour chaque temps suivant la fin de la seconde injection et pour chacune des régions d'intérêt décrites ci-dessus sur les images cinétiques.

4.5.4 Critère de stabilité de l'iode au cours du temps

Afin d'évaluer la stabilité du produit de contraste au cours du temps, nous avons calculé les écarts relatifs entre, la moyenne des concentrations de la ROI sur tous les points temporels après

injection $I_{moyenne}$, et la moyenne de la ROI à chaque instant d'acquisition suivant la fin de la seconde injection I_{mesure} . L'écart relatif est défini tel que :

$$Ecart - relatif(\%) = \frac{(I_{mesure} - I_{moyenne})}{I_{moyenne}} \times 100 \quad (4.10)$$

4.5.5 Modélisation de la décroissance d'iode en fonction du temps

La décroissance temporelle de la concentration d'iode dans la métastase, à partir de la fin de la seconde injection, peut être modélisée par une loi mono-exponentielle. En effet, le problème peut être simplifié et assimilé à un compartiment qui se vide de son contenu. C'est à dire qu'on néglige tout apport supplémentaire d'iode dans la métastase. Ce problème est un cas classique de la cinétique des traceurs régie par une équation différentielle du premier ordre, et dont la solution est une exponentielle définie dans l'équation 4.11.

$$\overline{[I]}(mg/mL) = I_{max}(mg/mL) \times e^{\frac{t(s)}{\tau(s)}} \quad (4.11)$$

où $\overline{[I]}$ est la concentration d'iode mesurée à un instant donné, l'amplitude I_{max} indique la concentration maximale atteinte dans la ROI métastase et τ la constante de temps, généralement négative. Une constante de temps très élevée indique que la concentration du produit de contraste est quasi-constante.

Dans certains cas, la constante de temps peut être positive, ce qui reflète une augmentation du produit de contraste et un suivi temporel insuffisant pour observer la décroissance. Le problème est alors comparé à un compartiment qui se remplit de son contenu.

L'ajustement par cette fonction mono-exponentielle a été effectué avec la méthode des moindres carrés [Phil].

Les paramètres d'ajustement obtenus ont permis d'extrapoler la courbe de concentration d'iode au-delà des temps mesurés. Les valeurs des concentrations prédites par cette décroissance à la fin du protocole de suivi (temps correspondant au moment où le dernier scanner volumique a été effectué) ont été comparées avec les concentrations réellement mesurées sur ce dernier scanner volumique (cf. section 4.1.4, partie 1).

4.6 Calcul des cartes paramétriques de la perfusion cérébrale

Nous avons calculé des cartes des paramètres de la perfusion cérébrale dans le but de chercher une éventuelle corrélation avec la concentration d'iode et établir un modèle mathématique avec les concentrations d'iode mesurées dans les métastases.

Les cartes de perfusion ont été générées semi-automatiquement sur une station d'analyse clinique GE Healthcare en utilisant un logiciel de perfusion CT (*CTperf4*® GE Healthcare Technologies, Buc, France). Le calcul a été effectué avec les images CT cinétiques avec prise de contraste, acquises pendant les trois premières minutes selon la section 4.1.4, partie 2. Le calcul des cartes de perfusion est

basé sur l'approximation adiabatique du modèle de Johnson & Wilson dont l'utilisation est pertinente quand la barrière hématoencéphalique est lésée (cf. paragraphe 3.2.1, page 62).

L'approximation adiabatique du modèle de Johnson & Wilson suppose que la valeur de chaque pixel de l'image soit directement proportionnelle à la concentration d'iode et que le facteur multiplicatif soit indépendant de la concentration. Les images cinétiques du scanner de chaque patient ont d'abord été converties en images de concentrations d'iode absolues puis exportées sous un format d'images DICOM codées sur 16 bits en ré-échelonnant les niveaux de gris entre 0 et 3000 pour mieux exploiter la dynamique et pour pouvoir les importer correctement dans la station *CTperf4*. En effet, la station est programmée pour recevoir des images CT codés sur 16 bits et dont les niveaux de gris (UH) sont compris entre -1000 et 3000. Pour cela, une routine *Matlab*® a été programmée.

Une fois les images importées dans la station et avant le lancement d'un calcul, l'utilisateur doit renseigner certains éléments et paramètres tels que :

- Les paramètres de segmentation (seuils) pour éliminer l'air et l'os du calcul et ainsi limiter le calcul aux voxels du tissu cérébral
- La sélection de l'artère pour le calcul de déconvolution selon le modèle adiabatique de Johnson & Wilson
- La sélection de la veine pour la correction du volume partiel selon le modèle décrit dans le chapitre 3, paragraphe 3.2.3
- Les pas temporels utilisés au cours de la séquence d'imagerie CT (conversion du numéro d'image en temps après le début de la séquence d'imagerie)
- La résolution souhaitée pour la grille de calcul (macrovoxels)
- Les largeurs des filtres spatial et temporel à appliquer pour réduire le bruit inhérent des images à faible dose
- Le ratio d'hématocrite pour la correction du volume mesuré. Celui-ci a été fixée à 0.7 dans nos calculs.
- La densité du cerveau pour obtenir des unités de concentration en $mL/100g$
- L'algorithme de déconvolution souhaité ainsi que la méthode de détection du temps T_0

Le rôle et l'utilisation de chacun de ces paramètres dans le modèle de calcul utilisé sont détaillés dans le chapitre 3, sections 3.2.1 et 3.2.3.

Des cartes de perfusion ont été calculées pour le débit sanguin cérébral CBF ($mL/min/100g$), le volume sanguin cérébral CBV ($mL/100g$), le temps de transit moyen MTT (s) et le produit perméabilité surface PS ($mL/min/100g$). Les mêmes régions d'intérêt (ROIs) décrites dans la section 4.5 ont été reportées sur chacune des 4 coupes imagées.

Pour chaque type de ROI, une valeur moyenne de chacun de ces paramètres de perfusion a été calculée. De plus, la valeur moyenne de la fraction d'extraction E, définie par l'équation 4.12, et du temps de transit recalculé, défini par le théorème du volume central 4.13, ont été calculés.

$$E = 1 - e^{-\frac{PS}{CBF}} \quad (4.12)$$

$$MTT_{rec}(s) = 60 \times \frac{CBV(mL/100g)}{CBF(mL/min/100g)} \quad (4.13)$$

Le MTT recalculé à partir des moyennes du CBV et du CBF dans une ROI, permet de s'affranchir des incertitudes de détection du MTT à partir de la fonction résidu impulsionnelle en présence de bruit (cf. chapitre 3, section 3.2.1) quand le bruit des images est élevé et le pas temporel entre deux images est faible.

4.7 Corrélation des concentrations d'iode et des paramètres de perfusion

Comme nous l'avons décrit dans la section 4.3, la procédure de recrutement actuelle n'est pas optimale pour les patients de par sa durée. Le protocole d'imagerie qui permet de définir le recrutement d'un patient peut durer jusqu'à 2 heures au total (imagerie de perfusion, suivi du produit de contraste et contourage des volumes par le médecin). Pendant ce temps, le patient est allongé sur la table du scanner avec le système de contention.

Le but de cette partie de l'étude a été de tester la corrélation entre les paramètres de perfusion cérébrale et les concentrations d'iode mesurées dans la métastase à la fin de la seconde injection. Nous avons ensuite essayé de modéliser mathématiquement cette dépendance dans le but de réduire le protocole d'imagerie de recrutement à un simple examen de perfusion, qui ne dure que quelques minutes (cf. paragraphe 2).

4.7.1 Approche volumique globale

Pour vérifier l'existence d'une corrélation entre les concentrations d'iode et les paramètres de perfusion, nous avons mesuré ces paramètres dans les régions d'intérêt "métastase" et "matière grise" sur les quatre coupes imagées (*N.B* : quelques fois, la métastase n'était pas présente sur chacune des quatre coupes).

Un test de corrélation linéaire de type Pearson et Bravais a été ensuite effectué entre les concentrations d'iode moyennes atteintes dans la métastase et la matière grise, et les paramètres hémodynamiques mesurés dans les mêmes régions d'intérêt. Le coefficient de Pearson et Bravais est défini tel que :

$$r_p = \frac{\sum_{i=1}^N ([I]_i - \overline{[I]}) \cdot (y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^N ([I]_i - \overline{[I]})^2} \cdot \sqrt{\sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2}} \quad (4.14)$$

où $[I]$ est la concentration moyenne d'iode (mg/mL), y est l'un des paramètres de perfusion mesurés et i est l'indice correspondant à un point de mesure. Ce coefficient ainsi que son intervalle de confiance 95% (2σ) ont été calculés en utilisant le software R [R De 12].

Un modèle mono-exponentiel asymptotique est proposé pour modéliser les concentrations d'iode en fonction du volume sanguin cérébral et de la perméabilité :

$$\overline{[I]}(mg/mL) = I_{max}(mg/mL) \times (1 - e^{b \times y}) \quad (4.15)$$

où $\overline{[I]}$ est la concentration d'iode (mg/mL) et y est l'un des deux paramètres de perfusion, CBV ou PS.

La pertinence de ce modèle sera discutée dans le paragraphe 5.3 du chapitre 5.

4.7.2 Approche par macro-pixels

La corrélation des paramètres moyens de perfusion et des concentrations d'iode moyennes mesurés dans des ROIs "métastases" a été la première méthode adoptée dans notre étude. Cette approche est simpliste puisqu'elle moyenne l'hétérogénéité spatiale de la métastase en une seule valeur pour chacun des paramètres. Cela reste cependant une approche simple, directe et peu couteuse en temps de calcul permettant une première analyse rapide des données.

Pour aller plus loin dans cette analyse, nous avons re-dimensionné nos images de perfusion et nos cartes de concentrations d'iode (matrices de 512×512 pour chaque coupe) en matrices de 64×64 pixels, pour ainsi créer des groupe de 8×8 pixels (macro-voxels). Le facteur f de redimensionnement ($f = 8$) été choisi parmi plusieurs autres facteurs testés pour être un compromis entre des mesures très bruitées ($f = 1$) et des données très moyennées ($f = 16$). Sachant que les métastases imagées englobent 100 à 5000 pixels, ce facteur représentait un bon compromis pour former des groupes de pixels ayant des comportements cinétiques très rapprochés.

Suite à cette étape, nous avons extrait, pour tous les patients, les valeurs de concentrations et des paramètres hémodynamiques pour tous les macro-voxels contenus dans les ROIs "métastase" des quatre coupes imagées. Nous avons, finalement, étudié la variation globale (tous patients confondus) des valeurs de concentrations représentées en fonction de chaque paramètre de perfusion. Nous avons également étudié cette variation pour chaque patients indépendamment des autres.

4.7.3 Méthodes statistiques

Le software R a été utilisé pour effectuer les tests suivants :

- Un test de corrélation de Pearson entre le volume de la métastase et les concentrations d'iode atteintes pour chacun des 2 protocoles.
- Un test de Student (non-apparié, unilatéral) pour comparer les paramètres de perfusion calculés dans les ROIs "métastase" et ceux calculés dans les ROIs "matière grise" pour le même protocole.
- Un test de Student (non-apparié, unilatéral) pour comparer les paramètres de perfusion calculés dans les ROIs "tumeur" entre les deux protocoles.
- Un test de Student (non-apparié, unilatéral) pour comparer les paramètres de perfusion calculés dans les ROIs "matière grise" entre les deux protocoles.
- Un test de Student (apparié, bilatéral) afin de comparer les concentrations d'iode mesurées et celles prédites avec la modélisation mono-exponentielle comme présenté dans la section 4.5.

4.8 Modélisation de la prise de contraste tumorale

Dans la première partie de ce travail, nous avons essayé de modéliser les concentrations d'iode mesurées dans la tumeur suite à la seconde injection lente. Cette modélisation permet de déterminer approximativement les concentrations d'iode moyennes (spatiale et temporelle) susceptibles d'être mesurées suite à l'injection lente du produit de contraste iodé. Néanmoins, ce modèle ne nous permet pas de prédire la forme de la courbe tissulaire (concentrations d'iode dans la tumeur au cours du temps) et de son évolution au cours du temps. Or, pour garantir un traitement efficace en SSRT, l'information sur la stabilité de la concentration d'iode au cours du temps est nécessaire. Cette étape est donc indispensable si on veut supprimer la deuxième partie du suivi temporel du protocole de

recrutement.

Dans cette partie, nous avons étudié une autre méthode pour modéliser directement cette courbe tissulaire en fonction du temps. Nous avons vu que le modèle de Johnson & Wilson utilisé pour extraire les paramètres de la perfusion cérébrale se base sur la convolution mathématique de la courbe artérielle ($AIF(t)$) et la réponse impulsionnelle de la métastase étudiée ($IRF(t)$). L'IRF est déterminée par un processus de convolution-déconvolution itératif entre les courbes artérielle et tumorale (ou tissulaire) mesurées expérimentalement. Ce modèle est habituellement appliqué suite à une injection rapide (bolus) d'un produit de contraste.

Une hypothèse serait de tester si la fonction impulsionnelle extraite suite à la première injection de notre protocole d'injection ($IRF(t)$) permettrait de prédire la courbe tissulaire mesurée après la seconde injection lente ($Q_1(t)$).

En effet et d'un point de vue théorique, si on est capable de modéliser mathématiquement la courbe artérielle de la seconde injection de chaque patient ($AIF_2(t)$), à l'aide de l'un des modèles décrits dans le paragraphe 3.2.4 du chapitre précédent par exemple, la convolution de ce modèle de l'artère avec l'IRF permettrait de retrouver la courbe tissulaire mesurée durant cette seconde phase d'injection ($Q_{2,m}(t)$) (cf. Fig. 4.13).

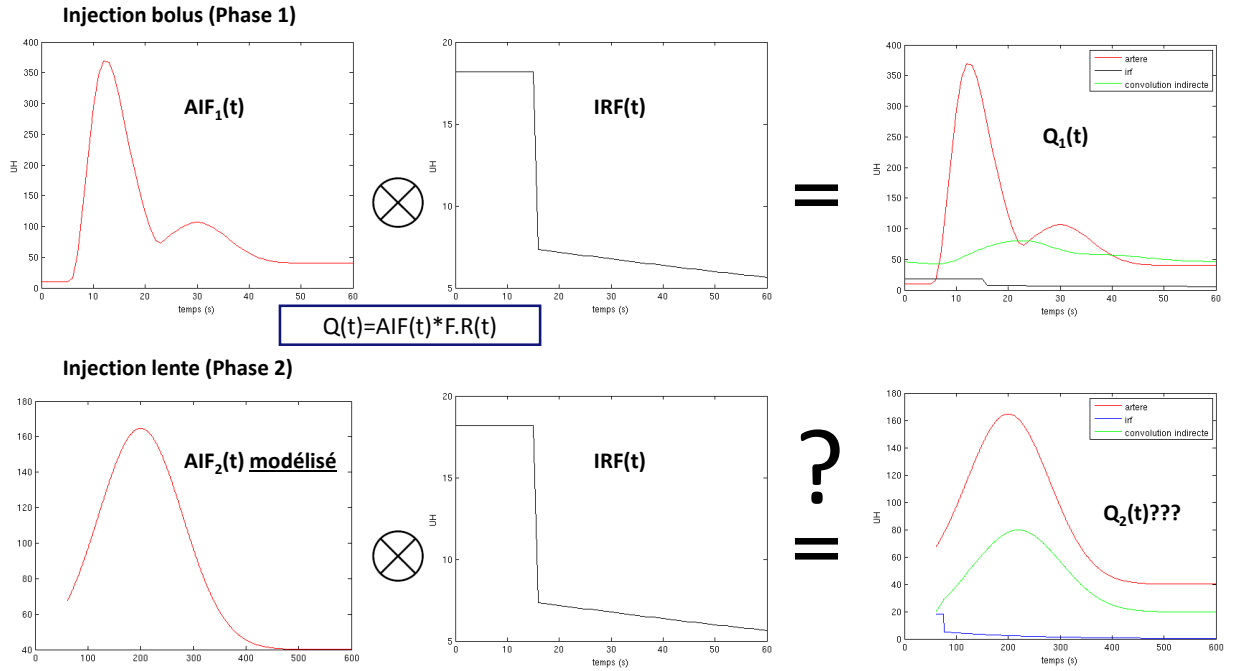


FIGURE 4.13 – Illustration de notre hypothèse pour la modélisation de la courbe tissulaire après la seconde injection lente du protocole. La réponse impulsionnelle est extraite de la première phase suite à l'injection bolus. Si on est capable de modéliser mathématiquement et prédire l'AIF de chaque patient suite à l'injection lente (phase 2), est-ce que le résultat de la convolution de ces deux fonctions donne la courbe tumorale mesurée lors de la phase 2 ?

4.8.1 Extraction des données

Un mode de recherche avancé a été installé sur la station de calcul de perfusion *CTperf4*, avec l'accord de *GE*, afin d'extraire la fonction de réponse impulsionnelle moyenne d'une région d'intérêt sélectionnée. Ce module et la forme de l'IRF ne sont pas accessibles habituellement sur les stations de perfusion cliniques.

Comme nous l'avons indiqué dans le paragraphe 4.1.4, quatre coupes de 5 mm chacune ont été imagées autour de la métastase. Pour calculer les paramètres de perfusion sur chaque coupe imagée, la station *CTperf4* demande la sélection d'une seule artère visible sur une des quatre coupes. Cette unique courbe artérielle a été extraite pour chaque patient. Nous avons ensuite extrait les quatre courbes tissulaires et les quatre réponses impulsionnelles (IRF) correspondant aux ROIs de la métastase quand celle-ci était visible sur les quatre coupes.

Bien que nous disposons des données de tous les patients du protocole 2 (cf. tableau 4.2), cette analyse n'a été faite que pour les six premiers patients, faute de temps. Cela représente 22 coupes de métastases étudiées au total. La métastase de certains patients n'était pas visible sur toutes les coupes imagées. Les patients 5 et 6 avaient deux métastases dans le champ de vue étudié. L'extraction de l'IRF sur certaines coupes était impossible bien que les paramètres de perfusion étaient affichés. La raison pour cette dernière remarque reste inconnue puisqu'on n'avait pas accès aux calculs effectués en arrière de la fenêtre graphique de la station.

L'intégralité des analyses décrites dans les paragraphes suivants ont été effectuées à l'aide d'une routine *Matlab*[®].

4.8.2 Premiers tests de convolution

Les premiers tests de convolution ont consisté à vérifier la cohérence des données extraites des calculs de perfusion pour tous les patients. Pour cela, nous avons testé d'effectuer la convolution dans l'espace direct (fonction *conv* de *Matlab*) ou dans l'espace de Fourier (lissage des vecteurs avec la fonction *smooth*, puis transformée de Fourier des vecteurs, à l'aide de la fonction *fftshift*, suivie d'une multiplication dans l'espace de Fourier et enfin transformée de Fourier inverse du vecteur convolution avec la fonction *ifft* pour revenir dans l'espace direct).

Nous avons d'abord vérifié la concordance de la courbe tumorale de la phase 1 $Q_{1,c}(t)$, obtenue en convoluant l'IRF(t) et l'AIF₁(t) (phase 1), avec la courbe tumorale $Q_{1,m}(t)$ mesurée. Ces deux courbes devraient être les mêmes puisque l'IRF a été obtenue, théoriquement, par la déconvolution de l'AIF₁(t) et $Q_1(t)$. Cette première phase a été validée pour tous les cas avec succès.

Les résultats des convolutions directe et indirecte étaient équivalents. Nous avons donc opté pour la convolution directe pour la suite des analyses. En effet, la programmation de celle-ci est plus simple et le gain en temps de calcul avec la convolution dans l'espace de Fourier n'était pas très intéressant avec les dimensions de nos données.

Pour tester notre hypothèse, nous avons commencé par convoluer simplement l'IRF(t) avec la fonction artérielle de la seconde injection (AIF₂(t)) pour obtenir une courbe tissulaire préliminaire ($Q_{2,c}(t)$). Il a été constaté que des écarts avaient lieu entre les deux courbes $Q_{2,c}(t)$ obtenues par la

convolution et $Q_{2,m}(t)$ mesurées expérimentalement pour tous les patients. Dans certains cas, cet écart se creusait au cours du temps.

Cette dernière constatation n'était pas très étonnante. En effet, l'IRF calculée par le modèle de Jonson & Wilson ne prend pas en compte le phénomène de recirculation du produit de contraste puisque elle est calculée à partir d'une injection bolus qui dure très peu de temps. De plus, dans le cas de la seconde injection lente, la mesure de courbe de concentration d'iode tumorale démarre à un instant précédant la fin de l'injection lente. En effet, celle-ci est injectée en continue et s'achève une dizaine de minutes après le début de la première injection rapide. Ces phénomènes ne sont donc pas autant présents que quand on injecte en continue comme c'est le cas de l'injection lente étudiée ici.

4.8.3 Extrapolation de l'IRF

Une première approche pour prendre en compte cette recirculation a été d'extrapoler l'IRF(t) tronquée. En effet, comme le montre la figure 3.8 du chapitre 3, la troisième phase de l'IRF, correspondant au retour par diffusion du produit de contraste extravasé à travers les vaisseaux, n'est rien d'autre qu'une décroissance exponentielle dépendante de la perméabilité.

Une extrapolation itérative a été effectuée afin de retrouver la forme de l'IRF extrapolée qui minimise la somme des écarts quadratiques entre les courbes $Q_{2,m}(t)$ expérimentales et $Q_{2,c}(t)$ modélisées.

Une autre méthode de modélisation de la recirculation et de l'injection continue, pendant la première partie de la mesure, a été testée. Nous avons convolué la fonction d'entrée artérielle de la seconde injection deux fois : une première fois avec l'IRF_{originale}(t) extraite du premier calcul (injection bolus), puis une seconde fois avec une IRF₂(t) décalée temporellement et d'amplitude plus faible par rapport à IRF_{originale}(t).

Le décalage temporel était estimé par la mesure du retard temporel entre le premier pic d'amplitude (premier passage) et le second pic (recirculation) de l'AIF₁(t) mesurée suite à l'injection rapide (cf. la forme de la courbe AIF₁(t) de la figure 4.13). Quant au facteur de modulation de l'amplitude de l'IRF₂(t), il était déterminé par le rapport des deux pics d'amplitude de l'AIF₁(t).

4.8.4 Modélisation de la courbe artérielle (seconde injection)

Dans le chapitre précédent, nous avons décrit trois modèles mathématiques utilisés couramment pour modéliser des fonctions d'entrée artérielles (AIF) suite à une injection bolus : la variable Gamma, la variable Gamma avec recirculation et la fonction hybride (cf. paragraphe 3.2.4, 69).

Afin de modéliser les courbes artérielles mesurées suite à l'injection lente (phase 2), nous avons testé la pertinence de l'utilisation de ces trois modèles dans notre cas. Pour cela, nous avons utilisé la fonction *nlinfit* (*non linear fit*) de *Matlab*.

La qualité de ces ajustements a été évaluée à l'aide des paramètres *MSE* (*Mean squared error* ou moyenne des écarts quadratiques) et χ^2 (au sens des moindres carrés).

Le MSE donne une estimation de l'écart moyen ou de l'erreur moyenne. Il est défini comme suit :

$$MSE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (AIF_{2,mod} - AIF_{2,exp})^2 \quad (4.16)$$

Le χ^2 tient compte des écart-types de mesures, il est défini tel que :

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^n \left(\frac{AIF_{2,mod} - AIF_{2,exp}}{\sigma_{2,exp}} \right)^2 \quad (4.17)$$

avec $AIF_{2,mod}$ la fonction artérielle ajustée ou modélisée, $AIF_{2,exp}$ la fonction artérielle mesurée expérimentalement, $\sigma_{2,exp}$ l'écart-type de la mesure expérimentale et N le nombre de points.

Finalement, nous avons convolué les modèles de courbes artérielles, obtenus par ces ajustements, avec l'IRF afin de calculer trois nouvelles formes de la courbe tumorale modélisée $Q_{2,m}(t)$.

4.8.5 Évaluation de l'accord entre les courbes tumorales modélisées et mesurées

Au total, quatre courbes de concentrations tumorales ont été modélisées par :

1. la convolution de l'IRF avec la courbe artérielle mesurée
2. la convolution de l'IRF avec la courbe artérielle modélisée par une fonction Gamma
3. la convolution de l'IRF avec la courbe artérielle modélisée par une fonction Gamma modifiée pour prendre en compte la recirculation
4. la convolution de l'IRF avec la courbe artérielle modélisée par une fonction Hybride

Afin d'évaluer l'accord entre chacune de ces quatre courbes tumorales calculées $Q_{2,c}(t)$ avec la courbe mesurée expérimentalement $Q_{2,m}(t)$, nous utilisons trois outils de comparaisons : le RMS (*Root Mean Square*), le MAG (*MAGnification factor*) et le RDM (*Relative difference Measure*). Ces trois facteurs ont été introduits pour la première fois par Meijs *et al.* pour une étude de simulation numérique dans le domaine de l'électro-encéphalographie (EEG) [Meij 89] et continuent à être utilisés actuellement pour la comparaison des EEG.

Le facteur de comparaison le plus populaire est le RMS. Celui-ci ne permet pas de séparer la comparaison de différences d'amplitudes et la comparaison de différences de forme entre deux jeu de données. Les paramètres MAG et RDM permettent de dissocier la comparaison, en discernant un écart d'amplitude à un écart de forme.

Le RMS peut être traduit comme la variance résiduelle normée ou la différence quadratique moyenne normalisée telle que :

$$RMS = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (Q_{2,c} - Q_{2,m})^2}{\sum_{i=1}^n Q_{2,m}^2}} \quad (4.18)$$

Il est s'approche de zéro quand les vecteurs comparés sont similaires.

Pour pouvoir réaliser des comparaisons à l'aide du MAG et RDM, il convient préalablement d'annuler la valeur moyenne des données de façon à obtenir de nouvelles valeurs à moyenne nulle.

Le MAG représente le facteur de proportionnalité entre les deux jeux de données. Il est égal à 1 quand l'erreur est minimale. Il est défini comme :

$$MAG = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n Q_{2,c}^2}{\sum_{i=1}^n Q_{2,m}^2}} \quad (4.19)$$

Finalement le RDM, la différence relative de mesure, ne prend en compte que des écarts de forme de distribution et pas d'amplitude. Pour cela, une normalisation des valeurs de chaque jeu de données doit être effectuée au préalable de manière à ce que la variance du jeu de données soit toujours ramenée à une valeur constante, choisie arbitrairement.

$$RDM = \sqrt{\sum_{i=1}^n \left(\frac{Q_{2,c}}{\sum_{i=1}^n Q_{2,c}^2} - \frac{Q_{2,m}}{\sum_{i=1}^n Q_{2,m}^2} \right)^2} \quad (4.20)$$

Le RDM s'approche de zéro quand les vecteurs comparés sont similaires.

Chapitre 5

Caractérisation de la bio-distribution d'iode sous forme d'agent de contraste chez des patients porteurs de métastases cérébrales : résultats et discussion

Sommaire

5.1	Biodistribution de l'iode dans des métastases cérébrales	100
5.1.1	Cinétique de l'iode dans le cerveau	100
5.1.2	Concentrations d'iode dans la métastase	102
5.1.3	Stabilité du produit de contraste iodé dans le temps	103
5.1.4	Extrapolation de la décroissance d'iode en fonction du temps	105
5.2	Mesure des paramètres de la perfusion cérébrale	107
5.3	Concentrations d'iode et paramètres hémodynamiques, sont-ils corrélés ?	109
5.3.1	Corrélation linéaire	110
5.3.2	Modèle mono-exponentiel asymptotique	110
5.4	Pour aller plus loin...	111
5.5	Discussion	115
5.6	Conclusion	120

Ce chapitre est consacré à la présentation des résultats de la première partie de ce travail. Une caractérisation globale de la bio-distribution d'iode dans les métastases des patients recrutés sera introduite (concentration, décroissance au cours du temps, stabilité). Dans un second temps, les résultats de corrélation des concentrations d'iode avec les paramètres hémodynamiques seront développés.

5.1 Biodistribution de l'iode dans des métastases cérébrales

5.1.1 Cinétique de l'iode dans le cerveau

Nous avons tracé des régions d'intérêt (ROIs) dans différentes structures du cerveau pour suivre l'évolution du produit de contraste iodé, suite aux deux injections (rapide et lente) effectuées. Les injections ont été décrites en détails dans le chapitre 4, section 4.1.4. La première injection rapide apporte 40 mL d'iode à 4 mL/s et la seconde injection, 160 mL délivrés avec un débit de 0.25 mL/s (protocole 1) ou 0.5 mL/s (protocole 2).

Des courbes de concentrations d'iode en fonction du temps, dans l'artère, la veine, la métastase, la matière blanche et la matière grise sont données dans la figure 5.1. Cet exemple est celui d'un patient ayant eu une injection lente à un débit de 0.5 mL/s (protocole 2 détaillé dans le chapitre 4, section 4.1.4, paragraphe 3). La tendance observée est représentative des patients recrutés dans le protocole 2. Néanmoins, les concentrations d'iode absolues atteintes dans les vaisseaux et dans la métastase peuvent varier d'un patient à l'autre comme nous le verrons dans le paragraphe suivant.

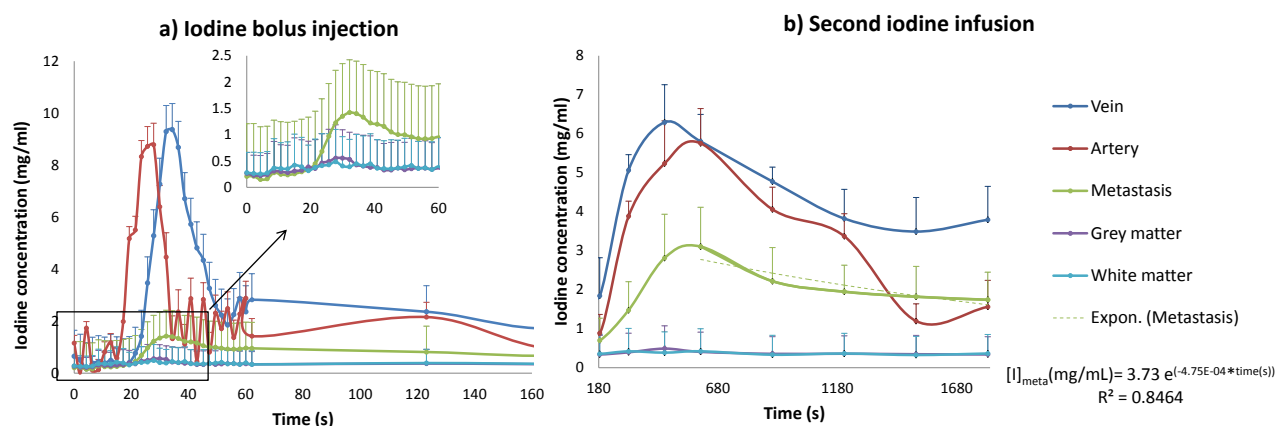


FIGURE 5.1 – Exemple de concentrations moyennes d'iode en fonction du temps d'un patient recruté dans le protocole 2 (injection lente à 0.5 mL/s). Les courbes sont mesurées dans différentes régions d'intérêt (ROIs) du cerveau (artère, veine, métastase, matière grise et matière blanche). Le suivi temporel est effectué pour les deux injections de produit de contraste : (a) Injection bolus et (b) Injection lente. Suite à l'injection bolus, le produit de contraste croît puis décroît très rapidement dans les différentes ROIs. Un second pic de concentration est observé dans l'artère et la veine vers 120 secondes : c'est le phénomène de recirculation. Suite à l'injection lente, les concentrations d'iode atteintes dans la métastases sont plus élevées. Elles décroissent relativement lentement en fonction du temps en suivant une loi exponentielle dont les paramètres d'ajustement sont affichés à droite de la figure. Les barres d'erreurs représentent l'écart-type des valeurs de la ROI considérée.

Nous pouvons voir sur ces graphes que suite à la première injection bolus (cf. Fig. 5.1 (a)), la concentration du produit de contraste iodé augmente rapidement dans les vaisseaux (artère et veine) et la métastase cérébrale. Cette concentration atteint son maximum après 30 à 40 secondes

selon le retard temporel dû à chaque structure. En effet, le produit de contraste arrive d'abord dans l'artère puis dans la métastase et est évacué par la veine. La concentration d'iode maximale atteinte, suite à cette première injection, dans la métastase se situe généralement autour de 1 mg/mL . Les concentrations d'iode mesurées dans la matière grise et la matière blanche sont très faibles et ne dépassent pas le seuil de 0.3 mg/mL d'iode, inférieur au niveau de bruit des images scanner. Nous ne pouvons donc pas parler d'augmentation de dose dans ces zones du cerveau.

Une fois le maximum atteint, la concentration de produit de contraste décroît relativement vite dans les vaisseaux et plus lentement dans la métastase. Nous observons un second pic de concentration dans les vaisseaux autour de 120 secondes. Ce pic est de faible intensité par rapport au maximum atteint plus tôt (un facteur 5 entre les deux) : c'est le phénomène de recirculation. Ce phénomène est habituellement associé au retour du produit de contraste dans le cerveau : le produit de contraste injecté peut ne pas être éliminé entièrement par les reins lors du premier passage et recircule donc à nouveau dans les vaisseaux où nous effectuons la mesure. Mais une étude récente, en IRM de perfusion, a montré que la contribution majeure à cette recirculation est due au retour du produit de contraste initialement injecté et distribué aux autres organes (*fast flow compartement*) tels que la thyroïde, les reins et les ganglions lymphatiques [Osch 03]. Nous pouvons noter que la recirculation, quelque soit son origine, n'apporte pas ou que très peu de produit de contraste dans la métastase.

Cette première injection est effectuée dans le but de mesurer les paramètres de perfusion. Avec ce type d'injection, les concentrations maximales mesurées dans la métastase et leur stabilité ne sont pas suffisantes pour effectuer un traitement en SSRT. Ceci justifie la seconde injection avec quatre fois plus de produit de contraste que le bolus (160 mL au lieu de 40 mL), ce qui est délivrée avec un débit 16 fois plus faible (protocole 1) ou huit fois plus faible (protocole 2) que celui du bolus afin de stabiliser la prise de contraste au niveau de la métastase.

La figure 5.1 (b) montre les courbes de concentrations mesurées pendant et après la fin de la seconde injection (~ 500 secondes pour ce patient). Nous avons suivi l'évolution du produit injecté pendant environ 20 minutes après la fin cette injection lente. Nous observons que la concentration du produit de contraste augmente plus lentement dans les vaisseaux et la métastase dans ce cas que suite à l'injection bolus. La concentration maximale dans ces ROI est atteinte peu après la fin de l'injection autour de 500 secondes. De plus, nous constatons que la concentration maximale mesurée dans la métastase est supérieure à celle qu'on mesure après l'injection bolus (facteur 3 pour ce patient).

Pour quantifier les concentrations d'iode moyennes dans les métastases des patients recrutés, nous nous sommes surtout intéressés aux mesures qui ont suivi la fin de l'injection lente, c'est à dire à partir de 500 secondes, ce qui correspond aux cinq derniers points expérimentaux pour ce protocole. En effet, il avait été prévu, pour les essais cliniques, d'irradier après avoir injecté la dose entière de produit de contraste.

Nous observons, ici, une décroissance plutôt lente dans la métastase par rapport à celle qui a suivi l'injection bolus. Cette décroissance est modélisée par une loi exponentielle décroissante en fonction du temps. Les paramètres d'ajustement pour ce patient, sont donnés en bas à droite de la figure. La constante de temps dans ce cas vaut 35 minutes.

Pour certains patients, cette constante de temps était positive comme nous le verrons dans le paragraphe 5.1.4. Cela veut dire que le compartiment n'avait pas atteint l'équilibre et continuait à s'alimenter en produit de contraste après l'injection.

5.1.2 Concentrations d'iode dans la métastase

Pour quantifier les concentrations d'iode atteintes dans les métastases cérébrales, nous avons mesuré les concentrations maximales et moyennes atteintes dans le volume visible de la métastase sur les 4 coupes imagées après la fin de l'injection lente de produit de contraste iodé. La concentration maximale est celle mesurée sur l'une des quatre coupes imagées après la fin de l'injection lente. La concentration moyenne correspond à la moyenne des points expérimentaux suivant la fin de l'injection lente (3 derniers points pour le protocole 1 et cinq derniers points pour le protocole 2).

Au départ, nous avons démarré le recrutement des patients avec un débit d'injection lent égal à 0.25 mL/s (protocole 1). Les concentrations moyennes et maximales mesurées chez les cinq patients recrutés pour ce protocole sont données dans le tableau 5.1. Elles sont comprises entre 0.91 et 2.41 mg/mL environ. La concentration moyenne d'iode des cinq patients confondus est égale à 1.29 mg/mL . Sachant que 1 mg/mL d'iode résulte en un facteur d'augmentation de dose de 10% [Edou 10], cette concentration moyenne revient à 12.9% d'augmentation du dépôt de dose dans la métastase.

Patient #	Concentration d'iode moyenne \pm écart-type (mg/mL)	Concentration d'iode maximale \pm écart-type (mg/mL)	Nombre de pixels de la ROI
1	2.08 ± 0.64	2.41 ± 0.78	7485
2	0.96 ± 0.49	1.18 ± 0.93	7464
3	1.01 ± 0.45	1.41 ± 0.85	8573
3'	0.93 ± 0.43	1.56 ± 0.68	2669
4	1.73 ± 0.59	1.83 ± 0.81	11707
5	1.37 ± 0.38	1.49 ± 0.67	662
5'	0.91 ± 0.42	1.22 ± 0.69	10227
Moyenne \pm écart-type	1.29 ± 0.19	1.58 ± 0.29	-

Tableau 5.1 – Concentrations d'iode moyennes et maximales mesurées dans des ROI métastases des patients recrutés dans le protocole 1. Le symbole (') est utilisé quand un patient a deux métastases dans le champ de vue étudié.

L'injection avec un débit de 0.25 mL/s dure assez longtemps (~ 10.5 minutes). Au vu des résultats peu satisfaisants en termes de concentrations obtenues par rapport à celles attendues, nous avons décidé de doubler le débit d'injection pour constituer le protocole numéro 2. Doubler le débit d'injection avait deux intérêts : le premier était de réduire le temps d'injection et par conséquent le temps de suivi par imagerie. Le second intérêt était de tester l'effet du débit d'injection et de vérifier les affirmations de Norman *et al.*, selon lesquelles la prise de contraste d'une tumeur n'est pas corrélée au débit d'injection (cf. chapitre 3, section 3.1.1.2) [Norm 78b].

Les concentrations d'iode moyennes et maximales mesurées pour les 12 patients recrutés dans le protocole 2 sont résumées dans le tableau 5.2. Les premiers patients recrutés dans ce protocole avaient des concentrations d'iode assez proches de celles mesurées avec le protocole 1. C'est pourquoi nous avons décidé de continuer le recrutement exclusivement avec ce protocole, qui a l'avantage d'être plus court. Nous ne pouvons pas confirmer que les deux protocoles donnent des concentrations significativement différentes, à cause d'un échantillonnage trop faible dans le protocole 1. La

tendance des concentrations plus élevées pour le protocole 2 peut être due au hasard du recrutement.

Patient #	Concentration d'iode moyenne \pm écart-type (mg/mL)	Concentration d'iode maximale \pm écart-type (mg/mL)	Nombre de pixels de la ROI
1	2.14 ± 0.45	3.04 ± 1.12	5652
2	1.76 ± 0.36	2.36 ± 0.85	5127
3	2.17 ± 0.37	3.28 ± 0.87	872
4	0.74 ± 0.30	0.93 ± 0.67	1464
5	1.32 ± 0.34	1.45 ± 0.61	5452
5'	1.10 ± 0.43	1.19 ± 1.07	3300
6	1.14 ± 0.33	1.59 ± 0.59	3294
6'	1.64 ± 0.35	2.07 ± 0.49	2060
7	2.43 ± 0.45	2.89 ± 1.12	5717
7'	1.14 ± 0.53	2.73 ± 0.64	590
8	2.82 ± 0.58	3.67 ± 0.94	12725
9	3.57 ± 0.50	4.15 ± 1.31	6045
10	1.34 ± 0.54	2.10 ± 1.21	6199
11	2.84 ± 0.56	3.42 ± 1.33	1316
11'	1.99 ± 0.52	2.61 ± 0.76	729
12	2.82 ± 0.70	4.28 ± 1.11	2653
Moyenne \pm écart-type	1.94 ± 0.12	2.59 ± 0.25	-

Tableau 5.2 – Concentrations d'iode moyennes et maximales mesurées dans des ROI métastases des patients recrutés dans le protocole 2. Le symbole (') est utilisé quand un patient a deux métastases dans le champ de vue étudié.

Pour le second protocole, les concentrations moyennes d'iode sont étalées sur un intervalle allant de 0.74 à 3.57 mg/mL. Les concentrations maximales, quant à elles, vont de 0.93 à 4.15 mg/mL. La concentration moyenne de tous les patients vaut 1.94 mg/mL et la concentration maximale atteint 2.59 mg/mL (concentration max.), soit une fraction d'augmentation de dose de 20 à 26% en moyenne.

Nous avons constaté une corrélation parfaite entre les concentrations d'iode moyennes et maximales mesurées dans la métastase. La figure 5.2 montre une excellente relation linéaire entre ces deux paramètres comparés pour tous les patients des deux protocoles confondus.

Finalement, aucune corrélation linéaire n'a été constatée entre la concentration moyenne d'iode dans la métastase et le volume de celle-ci pour le protocole 2, avec un coefficient de corrélation de Pearson-Bravais de 0.4.

5.1.3 Stabilité du produit de contraste iodé dans le temps

Pour évaluer la stabilité des concentrations d'iode dans la ROI entourant le volume imagé de la métastase, nous avons tracé ces concentrations moyennes en fonction du temps, après la fin de la seconde injection. Nous avons ensuite évalué l'écart-relatif de chaque point par rapport à la moyenne des points sur les temps suivant la fin de l'injection.

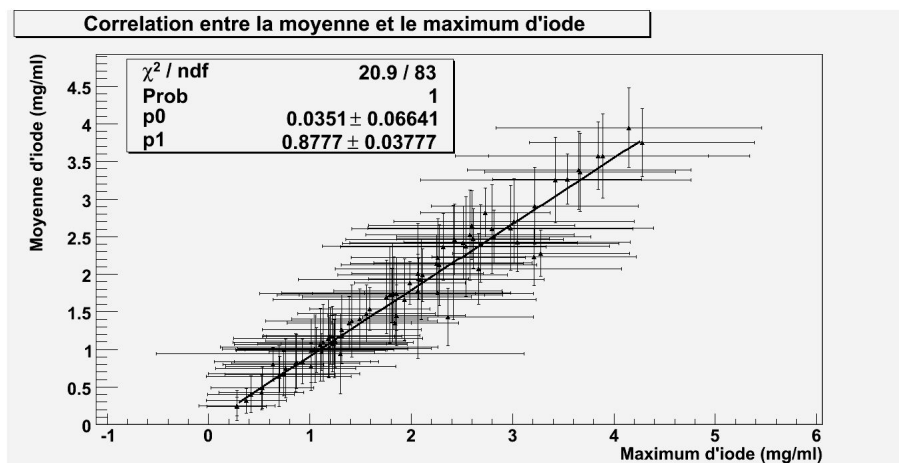


FIGURE 5.2 – Corrélation des concentrations d'iode moyennes et maximales mesurées dans les métastases de tous les patients des deux protocoles d'injection confondus. Un ajustement linéaire, effectué avec ROOT [Brun 97], montre une excellente corrélation entre les deux variables. Le χ^2 réduit est plus faible que 1 à cause des barres d'erreurs élevées des données expérimentales.

Les figures 5.3 et 5.4 montrent les courbes des concentrations d'iode en fonction du temps pour les patients du protocole 1 et 2 respectivement. Les acquisitions du protocole 1 ont lieu à 2.5, 7 et 12.5 minutes après la fin de l'injection lente. Celles du protocole 2 ont lieu à 2, 5, 8, 13 et 18 minutes environ après la fin de l'injection.

Nous constatons que la prise de contraste en iode est plutôt stable pour les deux cohortes de patients et pour les temps étudiés. Seules les concentrations d'iode mesurées chez les patients 1, 2 et 3, du protocole 2, décroissent plus rapidement que pour les autres. Les concentrations d'iode restent constantes, croissent ou décroissent très lentement dans la majorité des cas. La croissance observée chez certains patients reflète le remplissage du compartiment formé par la métastase en iode. Cela nous indique que, dans ces cas particuliers, le suivi n'a pas été assez long pour observer l'évacuation du produit de contraste de la métastase.

Protocole 1	Écart-relatif à la moyenne (%)		
Patient #	t_1	t_2	t_3
1	-3.7	4.2	-0.5
2	-3.1	0.2	2.9
3	-1.8	-1.2	3.1
3'	2.9	2.0	-5.0
4	4.2	-0.4	-3.8
5	-4.3	2.8	1.4
5'	1.6	0.9	-2.5

Tableau 5.3 – Écarts relatifs des concentrations d'iode, mesurés à chaque temps suivant la fin de l'injection lente, par rapport à la moyenne de ces concentrations. t_1 , t_2 et t_3 correspondent à 2.5, 7 et 12.5 minutes respectivement après la fin de la seconde injection du protocole 1.

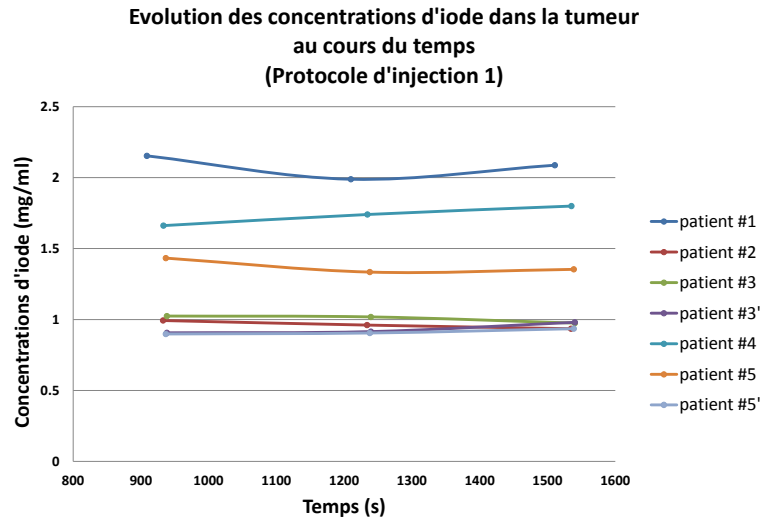


FIGURE 5.3 – Courbes du suivi temporel de la concentration d'iode mesurées dans les ROIs métastases des patients du protocole 1. Le suivi est effectué après la fin de la seconde injection lente (160 mL à 0.25 mL/s), sur trois acquisitions espacées de 5 minutes environ. Les écart-types des valeurs de la ROI ne sont pas représentés pour la lisibilité du graphe.

Les écarts relatifs de chaque temps imagé par rapport à la moyenne des points expérimentaux mesurés, après la fin de la seconde injection (3 points pour le protocole 1 et 5 points pour le protocole 2), sont présentés dans les tableaux 5.3 et 5.4, pour les protocoles 1 et 2 respectivement. Pour le protocole 1, l'écart relatif maximal est de 5%. Ces valeurs nous indiquent que la concentration d'iode reste stable au cours du temps avec un écart relatif à la moyenne inférieur à 5% pour ce protocole.

Pour le protocole 2, les écarts relatifs sont généralement inférieurs à 10% en ~ 20 minutes de suivi. Quelques points mesurés à t_1 ou t_5 approchent les 20% d'écarts.

Pour deux patients (1 et 12), la concentration semble décroître au 2^{ème} point après la fin de l'injection puis croître à nouveau. Ce phénomène semble cependant artificiel, il peut être dû notamment à un défaut du recalage.

5.1.4 Extrapolation de la décroissance d'iode en fonction du temps

Comme nous l'avons expliqué dans le chapitre précédent, l'évolution de la concentration du produit de contraste iodé peut être ajustée par une fonction mono-exponentielle.

Nous avons ajusté chacune des courbes temporelles de concentrations d'iode moyennes des figures 5.3 et 5.4 par cette loi. Les valeurs d'amplitudes et de constantes de temps sont données dans les tableaux 5.5 et 5.6 et pour les protocoles 1 et 2 respectivement.

Nous constatons que les constantes de temps sont tantôt positives et tantôt négatives selon la phase de prise de contraste de la métastase. Les valeurs positives de ces constantes de temps signifient que la concentration croît au cours du temps et que nous n'avons pas suivi assez longtemps le produit, pour obtenir sa phase de décroissance. Les valeurs de ces constantes de temps sont hétérogènes et

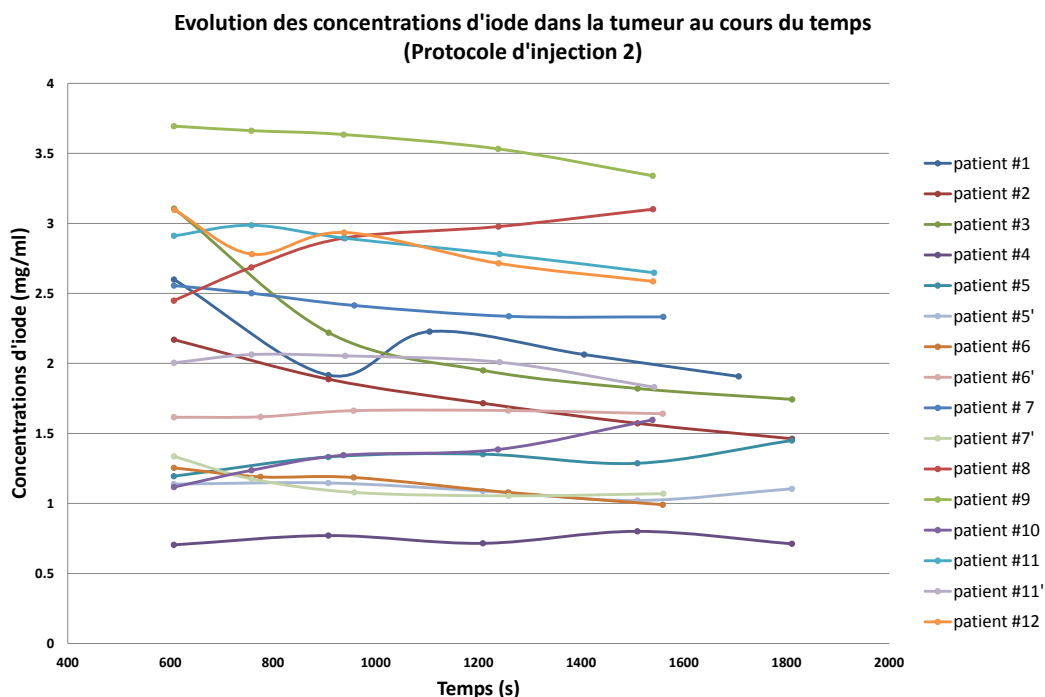


FIGURE 5.4 – Courbes du suivi temporel de la concentration d'iode mesurées dans les ROIs métastases des patients du protocole 2. Le suivi est effectué après la fin de la seconde injection lente (160 mL à 0.5 mL/s), sur cinq acquisitions espacées de 3 puis 5 minutes environ. Les écart-types des valeurs de la ROI ne sont pas représentés pour la lisibilité du graphe.

sont comprises entre 30 et 800 minutes. En général, ces valeurs sont élevées et sont de l'ordre de grandeur de la demi-vie d'élimination de l'Ioméprol (109 ± 20 minutes). Cette dernière constatation nous amène à conclure que les variations du produit de contraste iodé sont lentes dans les 20 minutes qui suivent l'injection. Cela rejoint les observations faites dans la section 5.1.3 précédente sur la stabilité de l'iode dans la métastase et nous réconforte dans le choix de la fenêtre temporelle des irradiations de la SSRT dans cet intervalle.

Grâce à ces paramètres calculés (amplitudes et constantes de temps), nous avons extrapolé le modèle et calculé une concentration d'iode prédite au temps correspondant à la dernière acquisition volumique après injection. Nous avons comparé les concentrations prédites aux concentrations réelles, mesurées directement sur les images volumiques. Les concentrations mesurées et prédites, ainsi que les écarts absolus et relatifs sont présentés dans les tableaux 5.5 et 5.6.

Un test de Student a montré qu'aucune différence significative n'a été constatée entre les concentrations prédites et les concentrations mesurées pour chacun des deux protocoles ($p > 0.05$). Nous concluons que l'utilisation d'un modèle exponentiel est une approximation fiable pour l'interpolation et l'extrapolation des données expérimentales après la fin de la seconde injection, afin de retrouver des données cinétiques manquantes. Les différences absolues ne dépassent pas 0.5 mg/mL d'iode (\pm

Protocole 2	Écart-relatif à la moyenne (%)				
Patient #	t_1	t_2	t_3	t_4	t_5
1	-21.3	10.6	-4.0	3.7	11.0
2	-23.2	-7.2	2.6	10.7	17.0
3	-43.3	-2.4	10.1	16.0	19.6
4	4.9	-4.1	3.4	-8.1	3.9
5	-3.5	-4.2	1.0	7.1	-0.4
5'	9.7	-0.7	-2.2	2.7	-9.6
6	-10.1	-4.4	-4.0	5.4	13.1
6'	1.5	1.3	-1.4	-1.4	0.0
7	-5.3	-3.0	0.6	3.8	3.9
7'	-16.9	-2.8	5.6	7.7	6.4
8	13.2	4.8	-2.6	-5.5	-9.9
9	-3.4	-2.5	-1.7	1.1	6.5
10	16.4	7.4	-0.6	-3.7	-19.5
11	-0.6	-3.6	-3.1	-0.8	8.1
11	-2.4	-5.0	-1.8	2.2	6.9
12	-9.7	1.5	-4.0	3.8	8.4

Tableau 5.4 – Écarts relatifs des concentrations d'iode, mesurés à chaque temps suivant la fin de l'injection lente, par rapport à la moyenne de ces concentrations. t_1 , t_2 , t_3 , t_4 et t_5 correspondent à 2, 5, 8, 13 et 18 minutes respectivement après la fin de la seconde injection du protocole 2.

Patient #	Concentration max. (mg/mL)	Constante de temps (min)	[I] prédite (mg/mL)	[I] mesurée (mg/mL)	Ecart absolu (mg/mL)	Ecart relatif (%)
1	2.22 ± 0.11	-308.78 ± 0.08	2.04 ± 0.10	1.96 ± 0.79	-0.08	3.82
2	1.09 ± 0.00	-165.79 ± 0.00	0.93 ± 0.00	1.10 ± 0.74	0.17	-18.06
3	1.11 ± 0.00	-206.53 ± 0.00	0.98 ± 0.00	0.79 ± 0.86	-0.19	19.56
3'	0.79 ± 0.00	125.89 ± 0.00	0.97 ± 0.00	0.83 ± 0.76	-0.14	14.14
4	1.47 ± 0.00	126.37 ± 0.00	1.80 ± 0.00	1.78 ± 1.02	-0.02	1.17
5	1.55 ± 0.02	-172.13 ± 0.01	1.33 ± 0.02	1.28 ± 0.59	-0.05	3.72
5'	1.05 ± 0.00	181.74 ± 0.00	1.21 ± 0.00	1.15 ± 0.42	-0.06	4.83

Tableau 5.5 – Paramètres d'ajustements (amplitudes et constantes de temps) des concentrations d'iode moyennes, du protocole 1, au cours du temps par une loi exponentielle. Les concentrations prédites par le modèle exponentiel sont comparées aux concentrations d'iode mesurées sur le dernier scanner volumique injecté ($t \simeq 26$ minutes). Les erreurs données sont les écart-types de valeurs de concentrations dans la ROI considérée.

20% pour les écarts relatifs) pour les deux protocoles en 15-20 minutes de temps. Cette différence maximale conduit à un écart maximal de 5% sur la dose moyenne dans la métastase, ce qui reste dans les critères de tolérance de la radiothérapie.

5.2 Mesure des paramètres de la perfusion cérébrale

La figure 5.5 montre un exemple des cartes de perfusion (CBF, CBV, MTT et PS) calculées pour le patient 1 du protocole 1. Nous pouvons constater visuellement les valeurs particulièrement élevées

CHAPITRE 5 : *Caractérisation de la bio-distribution d'iode sous forme d'agent de contraste chez des patients porteurs de métastases cérébrales : résultats et discussion*

Patient #	Concentration max. (mg/mL)	Constante de temps (min)	[I] prédite (mg/mL)	[I] mesurée (mg/mL)	Ecart absolu (mg/mL)	Ecart relatif (%)
1	2.78 ± 0.16	-72.22 ± 0.01	1.88 ± 0.11	1.74 ± 0.74	-0.13	7.18
2	2.61 ± 0.01	-50.09 ± 0.00	1.43 ± 0.00	1.35 ± 0.76	-0.08	5.56
3	3.96 ± 0.28	-32.06 ± 0.00	1.54 ± 0.11	-	-	-
4	0.72 ± 0.00	842.69 ± 0.02	0.75 ± 0.00	0.69 ± 0.61	-0.06	8.27
5	1.15 ± 0.01	112.76 ± 0.00	1.06 ± 0.00	1.04 ± 0.92	-0.04	3.08
5'	1.18 ± 0.00	-284.02 ± 0.00	1.42 ± 0.01	1.37 ± 0.63	-0.02	1.71
6	1.46 ± 0.00	-69.48 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.52 ± 0.64	0.52	-51.84
6'	1.61 ± 0.00	810.10 ± 0.01	1.66 ± 0.00	1.85 ± 0.56	0.20	-11.80
7	2.70 ± 0.00	-163.37 ± 0.00	2.30 ± 0.00	2.39 ± 0.86	0.09	-3.98
7'	1.44 ± 0.02	-73.65 ± 0.00	1.01 ± 0.01	1.00 ± 1.05	-0.01	1.42
8	2.25 ± 0.02	75.43 ± 0.00	3.16 ± 0.02	3.14 ± 1.18	-0.02	0.55
9	3.97 ± 0.00	-161.09 ± 0.00	3.38 ± 0.00	2.95 ± 1.03	-0.43	12.79
10	0.94 ± 0.00	48.95 ± 0.00	1.59 ± 0.00	1.87 ± 1.03	0.29	-18.03
11	3.19 ± 0.01	-144.99 ± 0.00	2.68 ± 0.01	2.90 ± 1.43	0.22	-8.29
11'	2.19 ± 0.01	-174.46 ± 0.00	1.89 ± 0.01	2.17 ± 1.28	0.28	-14.54
12	3.33 ± 0.04	-101.41 ± 0.00	2.59 ± 0.03	2.54 ± 1.05	-0.04	1.69

Tableau 5.6 – Paramètres d'ajustements (amplitudes et constantes de temps) des concentrations d'iode moyennes, du protocole 2, au cours du temps par une loi exponentielle. Les concentrations prédites par le modèle exponentiel sont comparées aux concentrations d'iode mesurées sur le dernier scanner volumique injecté. Les erreurs données sont les écart-types de valeurs de concentrations dans la ROI considérée.

du CBV et du PS dans la métastase par rapport au reste des tissus sains du cerveau. Ces écarts sont dus à la vascularisation assez développée et à la perméabilité des vaisseaux de la métastase.

Les tableaux 5.7 et 5.8 montrent les valeurs des paramètres de perfusion moyennées sur toutes les coupes imagées et tous les patients, pour les protocoles 1 et 2 respectivement.

Protocole 1	CBF (mL/min/100g)	CBV (mL/100g)	MTT (s)	MTT recalculé (s)	PS (mL/min/100g)	E
Métastase	30.52 ± 5.45	2.52 ± 0.40	7.46 ± 1.00	5.05 ± 2.11	5.13 ± 1.01	0.17 ± 0.04
MG	20.60 ± 4.09	1.49 ± 0.27	6.25 ± 0.95	4.38 ± 1.93	1.52 ± 0.55	0.07 ± 0.03

Tableau 5.7 – Paramètres de perfusion moyens et écart-types mesurés dans les métastases et la matière grise (MG) des patients du protocole 1. Les valeurs données sont les moyennes sur toutes les coupes imagées pour tous les patients.

Protocole 2	CBF (mL/min/100g)	CBV (mL/100g)	MTT (s)	MTT recalculé (s)	PS (mL/min/100g)	E
Métastase	51.53 ± 4.84	5.01 ± 0.43	7.89 ± 0.65	5.68 ± 1.52	11.13 ± 1.41	0.21 ± 0.03
MG	25.00 ± 3.12	1.86 ± 0.20	6.08 ± 0.65	4.38 ± 1.34	2.45 ± 0.51	0.09 ± 0.02

Tableau 5.8 – Paramètres de perfusion moyens et écart-types mesurés dans les métastases et la matière grise (MG) des patients du protocole 2. Les valeurs données sont les moyennes sur toutes les coupes imagées pour tous les patients.

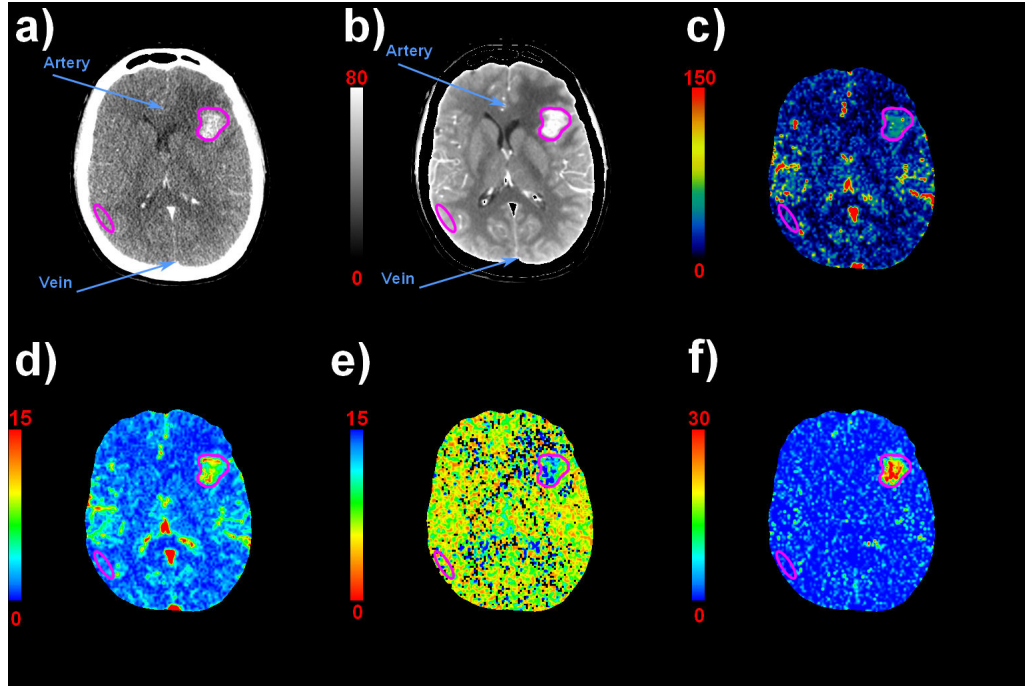


FIGURE 5.5 – Cartes de perfusion scanner d'un patient porteur d'une métastase unique dans l'hémisphère gauche : (a) image scanner après prise de contraste (iode), (b) image de la moyenne temporelle de prise de contraste (UH), (c) débit sanguin cérébral CBF ($mL/min/100g$), (d) volume sanguin cérébral CBV ($mL/100g$), (e) temps de transit moyen MTT (s), (f) produit perméabilité surface ($mL/min/100g$). Des ROIs sont dessinées dans l'artère, la veine, la métastase et la matière grise pour les mesures de perfusion. Chaque pixel d'une carte donnée est exprimé avec l'unité du paramètre de perfusion correspondant.

Les valeurs calculées de ces paramètres de perfusion sont en accord avec les valeurs reportées dans la littérature pour des métastases cérébrales (CBF = 20 à 60 $mL/min/100g$, CBV = 1 à 3 $mL/100g$ et MTT = 3 à 5 secondes environ) [Mile 07a]. Un test de Student nous a permis de confirmer que les paramètres de perfusion mesurés dans les métastases sont significativement supérieurs à ceux de la matière grise pour les deux protocoles ($p < 0.05$) sauf pour le MTT. La perméabilité moyenne mesurée dans la matière grise pour les deux protocoles n'est pas nulle. Ceci peut être dû à la présence de petits vaisseaux dans la ROI.

De plus, nous notons que les paramètres de perfusion calculés pour le protocole 2 sont significativement supérieurs à ceux du protocole 1 sauf pour le MTT ($p < 0.05$). Cela expliquerait la tendance du protocole 2 à donner des concentrations moyennes d'iode supérieures.

5.3 Concentrations d'iode et paramètres hémodynamiques, sont-ils corrélés ?

Le premier but de cette partie de l'étude a été de vérifier s'il existe une corrélation entre au moins un des paramètres de perfusion (CBF, CBV, MTT, PS et E) et les concentrations d'iode moyennes mesurées dans la métastase. Dans un second temps, il s'agissait de proposer un modèle

mathématique pour relier le ou les paramètres qui corréleront le mieux avec les concentrations d'iode moyennes dans le métastase. Cette modélisation permettrait de prédire la concentration d'iode dans une métastase en mesurant simplement la perfusion cérébrale. Nous nous sommes uniquement intéressés au protocole 2 dans la suite de l'étude.

5.3.1 Corrélation linéaire

Le tableau 5.9 montre les résultats de corrélation linéaires obtenus avec les moyennes des ROIs "métastase" et "matière grise" de tous les patients du second protocole d'injection. Nous constatons des corrélations linéaires modérées du PS ($r = 0.67$) et du CBV ($r = 0.63$) avec les concentrations d'iode.

	CBF	CBV	MTT	MTT recalculé	PS	E
r	0.594	0.627	0.516	0.593	0.673	0.575
α	[0.452, 0.706]	[0.494, 0.732]	[0.359, 0.645]	[0.503, 0.739]	[0.551, 0.766]	[0.430, 0.692]

Tableau 5.9 – Résultats de la corrélation linéaire statistique entre les paramètres de perfusion (CBF, CBV, MTT, PS et E) et les concentrations d'iode pour le protocole 2. r est le coefficient de corrélation linéaire de Pearson-Bravais et α est l'intervalle de confiance 95%. La p-value du test était inférieure à 10^{-8} pour tous les paramètres. Les coefficients de corrélation les plus élevés sont observés pour le CBV et le PS.

Nous notons que le MTT recalculé corréle mieux avec la concentration d'iode que le MTT calculée par la station *CTperf4*. Cette différence peut être due à la précision et à la méthode de calcul de perfusion : Le MTT est détecté dans chaque pixel de l'image de perfusion grâce à la fonction impulsionnelle, qui peut être distordue par le niveau de bruit élevé des images scanner et un faible pas temporel (cf. chapitre 1, section 3.2.1). Au contraire, le MTT recalculé par la division du CBV moyen par le CBF moyen est moins sensible au bruit.

5.3.2 Modèle mono-exponentiel asymptotique

Nous avons testé la pertinence d'un modèle mono-exponentiel asymptotique pour modéliser la variation de la concentration d'iode dans la métastase en fonction du CBV et du PS sur les 4 coupes de tous les patients du protocole 2. Les résultats sont présentés par la figure 5.6.

Ce modèle est pertinent pour le CBV puisque les concentrations d'iode augmente dans la métastase avec le volume vasculaire jusqu'à atteindre un plateau quand le produit de contraste occupe uniformément l'espace extra-vasculaire dans un voxel.

D'autre part, ce modèle est pertinent aussi pour la modélisation du PS. En effet, la concentration d'iode augmente avec la perméabilité des capillaires qui permet de remplir l'espace extra-vasculaire par le produit de contraste. Quand le produit perméabilité-surface devient élevé, la concentration d'iode se stabilise et ne dépasse pas l'asymptote.

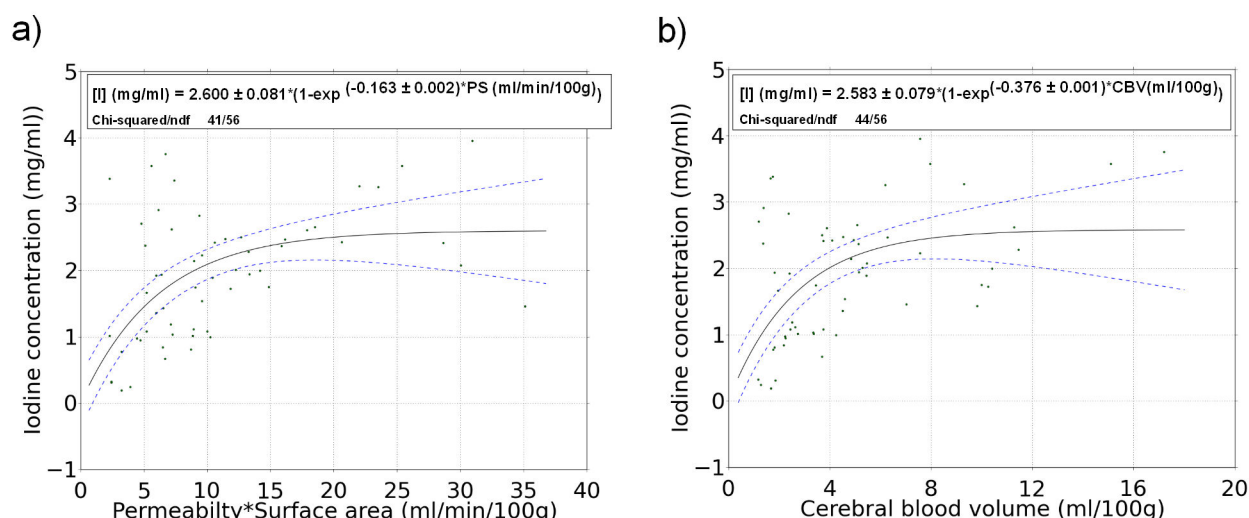


FIGURE 5.6 – Modélisation de la concentration moyenne dans une métastase en fonction de a) la perméabilité PS ($mL/min/100g$) et b) du volume sanguin cérébral CBV ($mL/100g$) par une exponentielle asymptotique croissante. Les paramètres de fit et leurs erreurs sont résumés dans l'encadré. Les écart-types ne sont pas affichés pour la lisibilité des données.

Les χ^2 réduit des deux ajustements ont des valeurs accessibles autour de 1. Les erreurs sur les paramètres d'ajustement sont plutôt faibles. La valeur de l'asymptote est égale à 2.6 mg/mL environ pour les deux modèles.

Pour évaluer l'utilité réelle de ce modèle dans le recrutement des patients, nous avons calculé la spécificité et la sensibilité du test de prédiction. Pour ce faire, nous avons considéré un seuil de recrutement de 1.5 mg/mL dans la métastase, et nous avons combiné les prédictions résultantes du CBV et du PS pour faire notre choix d'inclusion positive ou négative : si l'un des deux modèles (PS ou CBV) prédit une valeur plus faible que 1.5 mg/mL , le patient doit être exclu. Sur les 16 métastases imagées du protocole 2, nous avons 90% de sensibilité et 35% de spécificité (9 vrais positifs, 4 faux positifs, 2 vrais négatifs et 1 faux négatif). Parmi les 16 métastases, nous aurions inclus quatre patients (25 %) à tort. Dans ce cas, les quatre patients auraient suivi le protocole d'imagerie en entier. Seule une métastase aurait été exclue à tort (6.25 %).

5.4 Pour aller plus loin...

La prise de contraste des tumeurs et des métastases cérébrales est assez hétérogène. Cette hétérogénéité cinétique est également synonyme d'hétérogénéité des paramètres hémodynamiques localement dans la tumeur. Jusqu'ici, nous n'avons pas pris en compte ce facteur dans nos analyses. Faire des mesures moyennes dans des régions d'intérêt revient à étudier un comportement global de la métastase en considérant qu'elle est homogène.

Pour améliorer notre modèle, nous avons étudié l'apport de la prise en compte de cette hétérogénéité. Pour ce faire, nous avons étudié la corrélation entre les paramètres de perfusion et les

concentrations d'iode mesurées dans la métastase plus localement en formant des groupes de pixels ayant des comportements cinétiques identiques.

Initialement, nous avons démarré les mesures de corrélation entre les cartes de perfusion et les cartes de concentrations au niveau du pixel. Cette étude n'a pas abouti à des résultats concluants à cause du bruit élevé des images scanner cinétiques. Nous avons choisi de regrouper 8×8 pixels pour améliorer le rapport signal sur bruit.

Les résultats de cette analyse sont présentés sous forme de graphes dans la figure 5.7. Les concentrations d'iode sont tracées en fonction des six différents paramètres de perfusion. Chaque point de ces graphes correspond à un groupe de 8×8 pixels. Une couleur est associée à chaque patient. Nous observons des nuages de points dispersés n'ayant pas une tendance de variation particulière dans tous les cas, sauf pour la perméabilité (PS). Nous constatons que ce dernier se comporte d'une façon très similaire à ce qui a été décrit avec les mesures moyennes de ROIs. La vitesse de croissance (pente de l'exponentielle) et la concentration maximale (asymptote) sont néanmoins différentes selon les patients.

Dans un premier temps, nous avons isolé chaque patient et modélisé la variation de la concentration d'iode en fonction du PS, cas par cas, avec la fonction exponentielle asymptotique décrite plus tôt. Nous espérons trouver des sous-groupes de patients en termes de comportement cinétique. Quelques exemples de fits des données de patients sont présentés dans la figure 5.8.

Ces trois exemples sont représentatifs de trois situations différentes rencontrées : le nombre de points n'est pas suffisant pour faire converger le fit (patient 4), les points de mesure ne suivent pas le modèle étudié et ne présentent pas une autre tendance évidente (patient 5) ou l'accord est satisfaisant entre les données et le modèle (patient 17). Au vu des résultats obtenus, il est difficile de tirer des conclusions globales et de séparer les patients en sous-groupes selon des critères cinétiques.

La figure 5.9 montre l'ajustement de toutes les données confondues des patients par le même modèle.

Les paramètres d'ajustement obtenus sont très proches de ceux qui ont été trouvés avec les données de mesures à l'aide de régions d'intérêt (cf. Fig. 5.6). Nous en déduisons que cette approche plus locale n'apporte pas d'informations supplémentaires par rapport à une vision globale du problème.

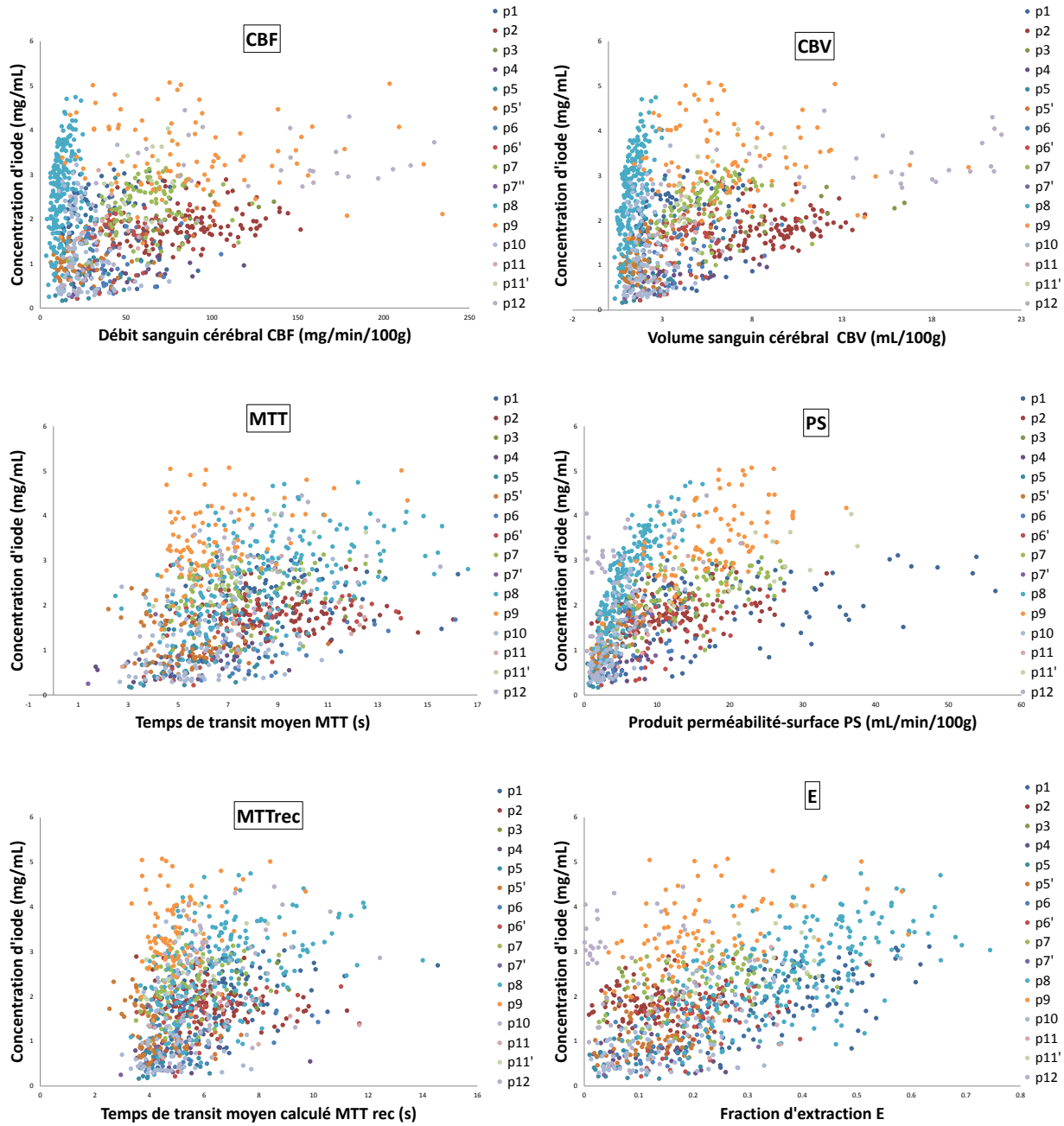


FIGURE 5.7 – Concentrations d'iode en fonction des différents paramètres de perfusion cérébrale. Chaque point représente un groupe de 8×8 pixels. La couleur d'un groupe de points correspond à une métastase d'un patient du protocole 2 ($n = 16$ métastases).

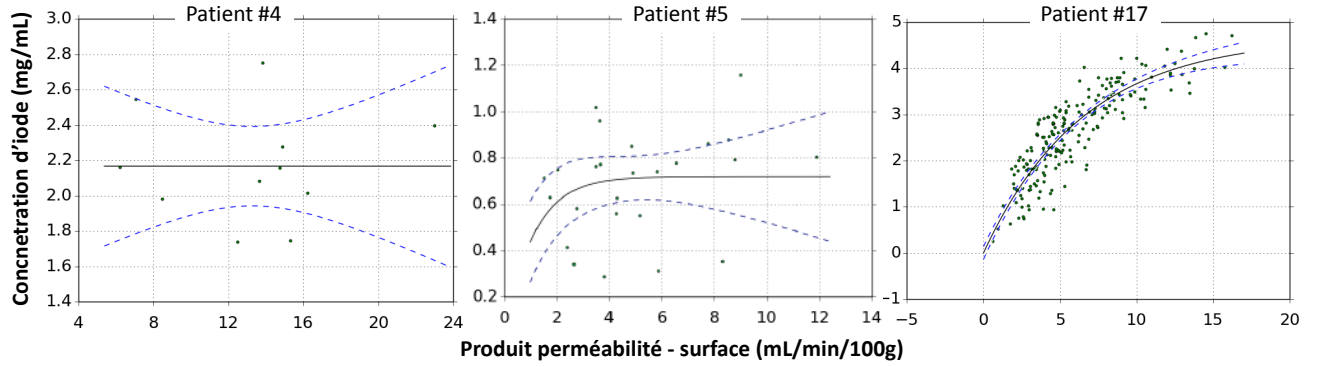


FIGURE 5.8 – Trois cas du résultat d'ajustement des concentrations en fonction du produit perméabilité - surface par un modèle mono-exponentiel asymptotique, patient par patient. De gauche à droite : l'ajustement ne converge pas, le modèle n'est pas adapté, bon accord entre le modèle et les données.

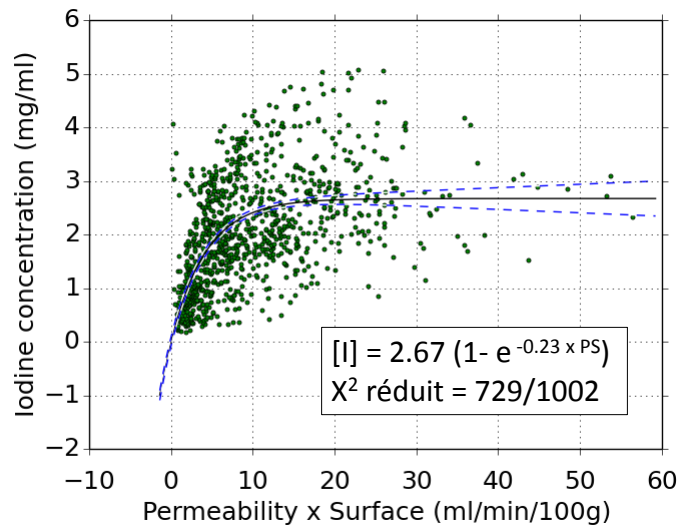


FIGURE 5.9 – Modélisation de la concentration moyenne dans des macro-voxels (8×8 pixels) en fonction de la perméabilité PS ($mL/min/100g$) par une exponentielle asymptotique croissante. Les erreurs sur les paramètres de fit sont négligeables.

5.5 Discussion

Le but de cette étude clinique était d'évaluer la bio-distribution d'un agent de contraste iodé dans des métastases du cerveau humain suite à un protocole d'injection et d'imagerie dédié. Nous avons également tenté de déterminer si les concentrations d'iode atteintes dans les métastases, après l'injection, sont corrélées avec les paramètres de la perfusion cérébrale.

L'efficacité de la radiothérapie stéréotaxique par rayonnement synchrotron (SSRT) repose directement sur la disponibilité de concentrations d'iode élevées et stables dans la métastase pendant la durée des irradiations [Norm 78b, Edou 10]. Cette étape était donc nécessaire pour évaluer le potentiel et la fiabilité de la SSRT avant le début des essais cliniques.

Il existe peu de données quantitatives sur la prise de contraste des métastases et tumeurs cérébrales chez des sujets humains. Seules quelques études mentionnent les concentrations d'iode mesurées par des méthodes empiriques chez des sujets porteurs de tumeurs cérébrales, après une injection systémique d'agent de contraste.

Mello *et al.* ont reporté des concentrations d'iode mesurées chez deux patients porteurs de gliomes évaluées sur une seule coupe scanner [Mell 83] après une injection systémique. Il ont mesuré 2.7 mg/mL chez un sujet ayant reçu une injection de 40 g d'iode par 70 kg de masse corporelle et 4 mg/mL chez le second sujet injecté de 70 g d'iode par 70 kg de masse corporelle.

D'autre part, Lewander *et al.* ont étudié la stabilité de l'agent de contraste au cours du temps dans des gliomes et des métastases cérébrales après une injection systémique mono-phasique (280 mg/kg d'iode) [Lewa 78, Lewa 79]. Ils ont démontré que l'iode reste à peu près stable pendant une heure environ.

Ces résultats ont été confirmés par les travaux de Norman *et al.* qui ont mesuré la stabilité de l'agent de contraste au cours du temps après une injection systémique mono-phasique (42 g d'iode, soit $42\text{ g}/70\text{ kg} = 600\text{ mg/kg}$ en moyenne) chez 12 sujets porteurs de gliomes et 3 sujets porteurs de métastases cérébrales [Norm 78b]. Ils ont suivi la prise de contraste pendant une heure environ sur une seule coupe scanner où la taille de la tumeur était maximale. Ils ont observé une décroissance de la prise de contraste plus faible que 20% en une heure de suivi scanner chez 14 patients et une décroissance de 40% chez le 15^{ème} sujet.

Pour compléter les données à ce sujet, nous avons mis en place un protocole d'injection d'iode et d'imagerie pour le suivi cinétique du produit de contraste sur une durée de 30 minutes environ. Notre protocole permettait de calculer des cartes de paramètres de la perfusion cérébrale suite à une injection bolus (40 mL d'Ioméron 400 à 4 mL/s) et de suivre la cinétique de l'agent de contraste suite à une seconde injection lente de 160 mL d'Ioméron. Nous avons testé deux débits d'injection lents : 0.25 mL/s (5 patients) et 0.5 mL/s (12 patients). Les concentrations d'iode moyennes ont été mesurées dans des régions d'intérêt (ROIs) afin d'estimer le facteur d'augmentation de dose moyen en SSRT.

Les concentrations d'iode moyennes mesurées dans les métastases lors de cette étude étaient variables selon les patients et comprises entre 0.8 et 4 mg/mL environ. La concentration moyenne sur tous les patients était égale à $1.29 \pm 0.19\text{ mg/mL}$ pour le protocole 1 et $1.94 \pm 0.12\text{ mg/mL}$ pour le protocole 2. Ces valeurs de concentrations sont en accord avec celles évaluées par Mello *et al.* pour le même ordre de grandeur de concentrations d'iode injectée (80 g dans notre cas).

Les concentrations d'iode mesurées dans une ROI tumorale étaient très hétérogènes (écarts-type

élevés). Cette hétérogénéité est due à une prise de contraste hétérogène selon les différentes zones de la tumeur (vaisseaux, nécrose...). La dispersion des concentrations d'iode ainsi que son impact dosimétrique seront caractérisés dans les chapitres suivants.

D'autre part, la concentration d'iode moyenne mesurée dans les matières grise et blanche était inférieure à 0.3 mg/mL soit plus faible que le niveau de bruit des images CT. La notion du facteur d'augmentation de dose est ainsi absente dans le reste du cerveau, d'où l'effet différentiel.

Nous avons arrêté le protocole 1 et poursuivi nos tests uniquement avec le protocole 2. Ce dernier a été adopté finalement pour le recrutement des essais cliniques car il a l'avantage de raccourcir significativement l'immobilisation du patient pour son imagerie.

Norman *et al.* avaient déclaré que la prise de contraste des tumeurs n'est pas une fonction du débit d'injection mais plutôt de la perméabilité [Norm 78b]. Notre étude montre une tendance pour le protocole 2 à donner des concentrations plus élevées sans confirmation statistique. Les mesures de perfusion associées indépendantes du débit d'injection (même injection pour les deux protocoles) confirment la constatation de Norman pour la perméabilité ($\overline{PS}_{\text{protocole2}} > \overline{PS}_{\text{protocole1}}$). Cela pourrait expliquer la tendance observée. Néanmoins, il est difficile de conclure sur le débit d'injection. En effet, nous ne pouvons pas confirmer l'hypothèse de Norman sur l'indépendance de la concentration d'iode moyenne mesurée du débit d'injection puisque nous disposons de seulement 7 métastases dans protocole 1.

Aucune corrélation linéaire n'a été notée entre la concentration d'iode et le volume de la métastase. Le volume de la métastase ne constitue donc pas un critère d'inclusion limitant du moment où la taille de métastase répond aux critères de dimensions exigés pour un traitement par radiothérapie stéréotaxique (diamètre_{CTV} < 3 cm).

Concernant la stabilité du produit de contraste dans la métastase au cours du temps, nous avons mesuré un écart inférieur à 10% par rapport à la moyenne temporelle de chaque métastase en 20 minutes de suivi (pour une injection de $80 \text{ g}/70 \text{ kg} = 1140 \text{ mg/kg}$ en moyenne). Ces résultats sont en accord avec les valeurs mentionnées par Norman *et al.* (20 à 40% d'écart en une heure de suivi d'une injection de 600 mg/kg en moyenne) et les mesures de Lewander *et al.* (injection de 280 mg/kg en moyenne).

Nous avons montré qu'un modèle mono-exponentiel est une bonne approximation pour modéliser la cinétique du produit de contraste après l'injection. Ce modèle pourrait être utilisé pour retrouver des valeurs manquantes en extrapolant ou interpolant les données expérimentales. Nous avons vu que dans certains cas, nous n'avions pas suivi assez longtemps le produit de contraste car nous n'avons pas observé sa décroissance. Pour avoir une vision plus complète, il aurait fallu suivre le produit de contraste sur une durée plus longue comme l'ont fait Norman *et al.* (1h par exemple). On pourrait proposer de modifier les temps d'observation en diminuant le nombre de points et en augmentant la durée du suivi. Malheureusement prolonger le protocole encore plus longtemps s'avère être une opération délicate si le confort du patient et les doses d'imagerie engendrées sont considérés.

Sachant qu'une concentration d'iode moyenne de 1.5 à 2 mg/mL est exigée pour l'inclusion d'un patient dans les essais cliniques, on aurait pu inclure 7 patients sur les 12 recrutés dans le protocole 2. De plus, il avait été montré que la présence de 1 mg/mL d'iode dans la tumeur résulte en 10% d'augmentation de dose (DEF) locale [Edou 10]. La concentration moyenne mesurée pour les patients du protocole 2 suggère 15 à 20% d'augmentation de dose en moyenne, ce qui est bénéfique

pour les patients en comparaison avec un traitement conventionnel. Cela justifie les essais cliniques de la SSRT de phase I/II.

Les résultats de stabilité des concentrations dans le temps, nous mène à conclure que la variabilité du DEF ne devrait pas dépasser les critères de tolérance de la radiothérapie standard ($\pm 5\%$ d'erreur maximale pour un écart absolu de 0.5 mg par rapport à la moyenne).

Des concentrations d'iode plus élevées étaient espérées. Les valeurs de concentrations sont en accord avec les mesures effectuées, précédemment dans l'équipe, sur des rats, suite à une injection intra-veineuse ($1.6 \pm 1.4 \text{ mg/mL}$, $n=6$) [Adam 05a]. La réalisation de cette étude nous fournit des valeurs plus réalistes. En effet, la gamme de concentrations de produit de contraste utilisée, jusqu'à présent, dans des études de simulations Monte Carlo, s'étendait de 5 à 300 mg/mL [Solb 92, Mesa 99, Boud 05, Verh 05]. Cette étude clinique permet d'infirmer ces hypothèses. Les concentrations d'iode seront réduites à des valeurs plus faibles lors des futurs calculs.

D'autre part, les métastases cérébrales sont connues pour moins bien prendre le contraste que les tumeurs cérébrales primaires [Drev 02]. Les gliomes pourraient donc atteindre des concentrations plus élevées lors des prochaines phases des essais cliniques [Mell 83].

Plusieurs méthodes ont été proposées pour augmenter l'accumulation d'un produit de contraste dans des tumeurs cérébrales. Ces méthodes telles que l'ouverture de la barrière hématoencéphalique soit à l'aide de molécules chimiques (Mannitol) [Adam 05a, Fort 05, Fort 07, Guil 10] soit par ultrasons focalisés [Hyny 01, Hyny 05, Shei 08, ORei 10, ORei 11], ou l'injection directe dans la tumeur du produit de contraste (*Convection-Enhanced Delivery ou CED*) [Morr 94, Bobo 94] pourraient être utilisées dans le futur pour renforcer le dépôt de dose dans la tumeur.

De plus, il est connu qu'une injection intraveineuse d'un volume d'iode plus grand permettrait d'augmenter les concentrations localement dans la tumeur [Cala 13]. Comme nous l'avions mentionné dans le chapitre précédent, aucun des patients recrutés n'a manifesté des symptômes d'allergie ou de néphrotoxicité suite aux quantités d'iode injectées. Il a été donc décidé de modifier le protocole d'injection en augmentant la concentration totale d'iode injectées (210 à 260 mL d'iode au lieu de 160 mL d'Ioméron 400 selon le taux de créatinine). Deux patients (1 et 2) ont déjà été recrutés avec ce nouveau protocole (protocole 3, 210 mL). Les résultats de mesure préliminaires de la cinétique du produit de contraste sont donnés dans la figure 5.10 (les images n'ont pas été recalées).

Ces courbes montrent une stabilité très similaire par rapport aux mesures effectuées pour les protocoles 1 et 2. Les concentrations moyennes mesurées dans le volume imagé de la métastase pour les patients 1 et 2 étaient égales à 1.68 ± 0.36 et $2.85 \pm 0.46 \text{ mg/mL}$ respectivement. Ces concentrations ne sont pas beaucoup plus élevées que les valeurs mesurées précédemment mais nous attendons de recruter une plus grande cohorte de patients pour pouvoir conclure sur l'efficacité de ce choix.

Des études ont montré qu'il est préférable d'administrer une dose de produit de contraste proportionnelle au volume sanguin de chaque patient. Étant donné qu'on ne possède pas l'information directe sur les volumes sanguins totaux, le poids corporel est un paramètre pertinent également [Hata 75]. Hatam, Lewander et Mello ont d'ailleurs privilégié ce mode pour ajuster les volumes

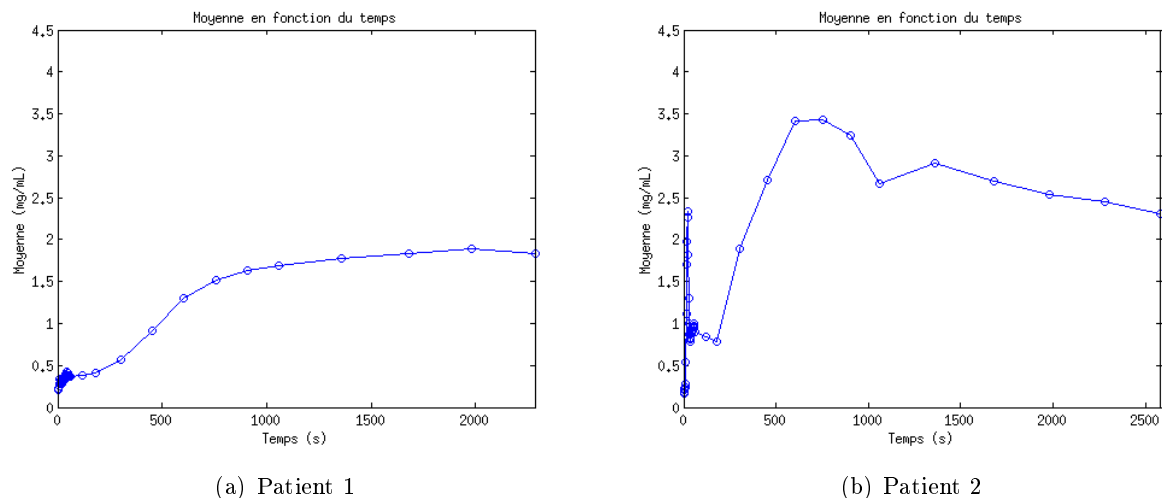


FIGURE 5.10 – Courbes du suivi cinétique de la concentration d'iode mesurées dans les ROIs métastases de deux patients ayant reçu une injection de 210 mL d'Ioméron 400. Le suivi est effectué sur toute la durée du protocole d'imagerie. La dispersion de la concentration d'iode dans la ROI est de l'ordre de 1 mg/mL.

d'iode administrés au cours de leurs études respectives [Hata 75, Lewa 78, Lewa 79, Mell 83].

Une étude récente a également montré une corrélation entre la concentration du produit de contraste dans le sang et le poids du patient [Kim 09]. On pourrait donc adopter ce mode de dosage dans le futur pour mieux adapter les quantités de produit de contraste administrées au besoin de chaque patient et espérer des concentrations plus élevées dans la tumeur.

Finalement, nous notons que la dose du protocole d'imagerie de suivi (CTDI) peut paraître élevée par rapport aux protocoles d'imagerie utilisés conventionnellement en clinique. Cette dose est à relativiser par rapport au total des doses prescrites (33 Gy en SSRT et stéréotaxie standard en 3 fractions + 36 Gy en irradiation cérébrale totale). Des méthodes d'optimisation des paramètres d'acquisition et de nouveaux algorithmes de reconstruction ont été proposés pour réduire la dose lors de longs suivis, comme c'est le cas de notre protocole [Hsie 04, Hira 05c, Chen 08, Yu 09a, Yu 09b, Ma 12]. Ces méthodes pourraient être appliquées dans l'avenir. Hirata *et al.* ont montré par exemple qu'il est possible d'interpoler les images de perfusion CT et réduire ainsi le nombre d'images acquises tout en gardant des paramètres de perfusion précis [Hira 05a].

D'autre part, la méthode de contrôle de l'exposition automatique (*Automatic Exposure Control (AEC)*) est de plus en plus utilisée et implémentée sur de nombreux scanners [Gies 99, Kale 99, Gree 02, Kale 14]. Elle permet d'adapter automatiquement et en direct le courant du tube selon l'atténuation du faisceau due à l'anatomie, les formes et les dimensions du patient. En effet, pour avoir une qualité d'image égale en termes de bruit et de contraste entre les patients, il faut adapter le courant selon l'épaisseur et le type de la matière traversée. Pour un patient plus corpulent, on favorisera l'utilisation d'un courant plus élevé et *vice versa*. Néanmoins, l'utilisation de cette méthode dans nos analyses pourrait poser un problème : La variation continue du courant au cours du temps peut invalider la courbe de calibration des unités Hounsfield en fonction des concentrations d'iode. Pour mettre en place cette technique, il faudrait effectuer des mesures avec des fantômes de différentes tailles pour s'assurer de la validité de la courbe de calibration et proposer des solutions

alternatives dans le cas contraire.

Le second objectif de cette étude était de trouver s'il existe une éventuelle corrélation entre les concentrations d'iode et les paramètres de la perfusion cérébrale. Il est connu que l'accumulation de l'iode sous forme de produit de contraste est reliée à la perfusion cérébrale et peut être évaluée à l'aide des modèles de la cinétique des traceurs [Mile 07a, Rivi 11].

Nous nous attendions à trouver une corrélation des concentrations d'iode avec le débit sanguin cérébral CBF, qui approvisionne le produit de contraste iodé et le volume sanguin cérébral CBV qui donne une estimation du volume de sang circulant présent dans un voxel.

Nous avons choisi le modèle de l'approximation adiabatique de Johnson et Wilson pour la mesure de la perfusion. En effet, c'est le seul modèle disponible sur une station clinique permettant le calcul simultané des paramètres de la perfusion cérébrale dans le cas d'une barrière hématoencéphalique lésée et l'extraction d'une carte paramétrique de la perméabilité [St L 98a, St L 98b, Mile 07a]. Ce modèle suppose une relation linéaire entre le renforcement des unités Hounsfield d'un voxel et les concentrations d'iode. Cette hypothèse a constitué une difficulté pendant notre étude rendant obligatoire l'utilisation d'une courbe de calibration spécifique reliant ces deux paramètres.

Les paramètres de perfusion des métastases mesurés dans cette étude sont en accord avec les valeurs retrouvées dans la littérature ($CBF = 20-60 \text{ mL/min/100g}$, $CBV = 1-3 \text{ mL/100g}$ et $MTT = 3-5 \text{ s}$ approximativement dans des métastases cérébrales [Mile 07a]).

Des corrélations linéaires raisonnables ont été observées entre les concentrations moyennes et les paramètres de perfusion moyens, mesurés dans une ROI, pour le protocole 2 ($r = 0.516$ à 0.673). Ces corrélations peuvent être pertinentes dans la procédure de recrutement des patients dans le futur, puisqu'il fournissent une estimation initiale des concentrations d'iode susceptibles d'être atteintes dans la métastase ou la tumeur, à partir d'un examen de perfusion simple et rapide.

Nous avons étudié la relation entre les concentrations d'iode et le PS, et le CBV, paramètres ayant les meilleures coefficients de corrélation, par deux approches : une approche globale par des mesures moyennes de ces paramètres dans des ROIs et une approche plus locale en prenant en compte l'hétérogénéité de la métastase.

Dans le cas de l'approche globale, nous avons proposé un modèle mono-exponentiel croissant avec une asymptote pour ajuster les concentrations d'iode en fonction du PS ou du CBV. Ce modèle est pertinent pour le CBV : la concentration d'iode doit augmenter avec le CBV jusqu'à atteindre un maximum (plateau) quand le produit de contraste est homogènement réparti dans l'espace extra-vasculaire. Ce modèle mono-exponentiel est également pertinent dans le cas du PS. En effet, la concentration d'iode croît avec le PS qui permet alors de remplir l'espace extra-vasculaire par l'agent de contraste. Nous basculons de cette phase limitée pour la perméabilité connue sous le nom de *permeability limited phase* vers une autre, la phase limitée par le débit sanguin (ou *blood flow limited phase*), quand le PS devient trop élevé (phénomène de saturation) [Rivi 11]. Pendant cette phase, le PS croît mais la concentration d'iode reste stable et ne dépasse pas le seuil donné par l'asymptote du modèle. La valeur de l'asymptote était la même pour le PS et le CBV et du même ordre de grandeur que la concentration d'iode vasculaire (3.5 mg/mL en moyenne), ce qui est réconfortant dans ce choix.

D'un autre côté, l'étude de la dépendance des concentrations d'iode en fonction du PS, cas par cas,

pour créer des sous-groupes ayant le même comportement cinétique, n'a pas été concluante à cause de la variabilité entre les sujets. L'analyse plus locale utilisant des mesures dans des groupes de pixels a donné des résultats très similaires au modèle obtenu avec les mesures moyennes dans la métastase. Aucune information supplémentaire ne peut être proposée avec des modèles plus complexes.

La procédure de recrutement actuelle pour la SSRT est inconfortable pour le patient. Ce dernier est immobilisé sur la table du scanner avec un masque stéréotaxique pour une durée allant de 1 à 2 heures en moyenne. Un recrutement basé sur la mesure de la perfusion cérébrale pourrait réduire significativement ces délais ainsi que les doses d'imagerie reçues par le patient. Si le modèle proposé avait été utilisé lors des recrutements, on aurait observé trois faux positifs et un seul faux négatifs sur les 12 patients recrutés en fixant un seuil de recrutement à 1.5 mg/mL .

Cette étude de la prise de contraste en fonction des paramètres de perfusion a un potentiel certain pour le recrutement des patients en SSRT. Pour affiner le modèle proposé, il faudrait intégrer les données inhérentes aux futurs patients recrutés. La procédure de recrutement pourrait être ainsi réduite à un simple examen d'imagerie de perfusion.

Un travail complémentaire à celui-ci sera abordé dans le chapitre suivant. Une autre vision permettra non seulement de prédire une concentration d'iode moyenne par métastase et par patient, mais aussi de prédire la variation et comportement du produit de contraste en fonction du temps.

5.6 Conclusion

Lors de cette étude, nous avons montré que des concentrations suffisantes de produit de contraste iodé peuvent être atteintes dans des métastases cérébrales et induisent jusqu'à 20% d'augmentation de dose locale. De plus, nous avons montré que les concentrations varient peu durant la procédure d'irradiation. La distribution de dose ne devrait pas s'écarter de plus de 5% par rapport à la dose calculée. Les patients seront donc recrutés sur une base minimale de 2 mg/mL d'iode dans la métastase à condition qu'ils satisfassent la condition d'un écart maximal de 0.5 mg/mL sur la cinétique de l'iode en 30 minutes d'intervalle.

L'étude de la dépendance des concentrations d'iode en fonction de la perméabilité des vaisseaux et le modèle proposé ont mis en évidence le potentiel de la perfusion cérébrale pour prédire les concentrations d'iode mesurées. Un recrutement basé sur ces résultats permettrait de réduire la longue procédure de recrutement actuelle à une simple séquence d'imagerie de perfusion cérébrale, pour améliorer ainsi le confort du patient et réduire les doses d'imagerie scanner.

Une partie de ce travail a fait l'objet d'une publication dans le périodique *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. L'article est présenté dans l'annexe [A](#).

Chapitre 6

Modélisation de la concentration temporelle d'iode dans une métastase cérébrale : résultats et discussion

Sommaire

6.1	Importance de l'extrapolation de la réponse impulsionnelle (IRF) . . .	122
6.2	Ajustement de la courbe d'entrée artérielle	122
6.3	Comparaison des courbes tumorales modélisées et mesurées	127
6.4	Discussion	132
6.5	Conclusion	134

Ce chapitre est dédié à la présentation des résultats et des aspects de modélisation de la prise de contraste de l'iode dans les métastases cérébrales des patients étudiés dans le chapitre précédent.

6.1 Importance de l'extrapolation de la réponse impulsionnelle (IRF)

L'extrapolation de la partie décroissante (exponentielle) de l'IRF a été nécessaire afin de combler le manque de la prise en compte de la recirculation et de l'injection continue du produit de contraste (jusqu'à 500 secondes) dans cette fonction. Nous avons extrapolé l'IRF par un procédé itératif comme expliqué dans le chapitre 4.

La figure 6.1 montre deux exemples de coupes de patients où l'extrapolation de l'IRF permet de se rapprocher de la courbe tumorale expérimentale.

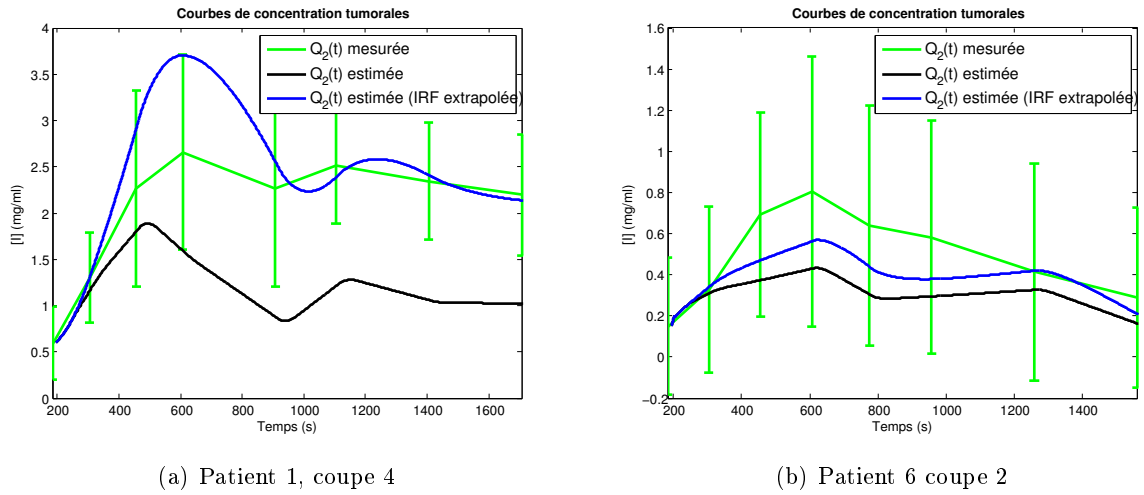


FIGURE 6.1 – Comparaison des courbes de concentrations tumorales expérimentales (en vert) avec les courbes de concentrations tumorales obtenues par la convolution de la fonction d'entrée artérielle (phase 2) et de l'IRF tronquée (en noir) ou extrapolée (en bleu).

Nous observons que cette étape apporte beaucoup plus pour certains patients que d'autres. Même si les courbes convoluées ne collent pas parfaitement avec les courbes tumorales expérimentales pour ces deux cas étudiés, l'extrapolation de l'IRF permet de compenser une partie de l'écart qui se creuse au cours du temps. Cela permet d'avoir une estimation préliminaire qui n'est pas très loin de la réalité.

L'autre méthode de modélisation de la recirculation et de l'injection continue, effectuée à l'aide d'une double convolution avec deux IRFs décalées temporellement et modulées en amplitude, n'a pas donné des résultats concluants. L'interprétation de ces résultats n'étant pas finalisée pour le moment, ils ne seront pas présentés ici.

6.2 Ajustement de la courbe d'entrée artérielle

Pour pouvoir prédire la courbe de concentrations d'iode tumorale sans suivre la seconde injection lente par imagerie scanner, il faut d'abord être capable de modéliser la courbe de concentrations artérielle (AIF), suite à la seconde injection, chez chaque patient. Comme nous l'avons dit dans le

chapitre 3, l'AIF dépend des paramètres d'injection (débit, concentration et volume) et du patient lui-même (poids, âge, débit cardiaque...).

Dans un premier temps, nous nous sommes contentés d'ajuster les données des artères mesurées expérimentalement chez les six premiers patients du protocole 2. Nous avons testé trois modèles : la fonction Gamma, la fonction Gamma avec recirculation et la fonction Hybride.

L'évaluation de la qualité de l'ajustement s'est effectuée à l'aide des paramètres MSE (ou la somme des erreurs quadratiques) et χ^2 (au sens des moindres carrés). Les valeurs de ces indices sont données dans la figure 6.2 pour chaque modèle et chaque patient.

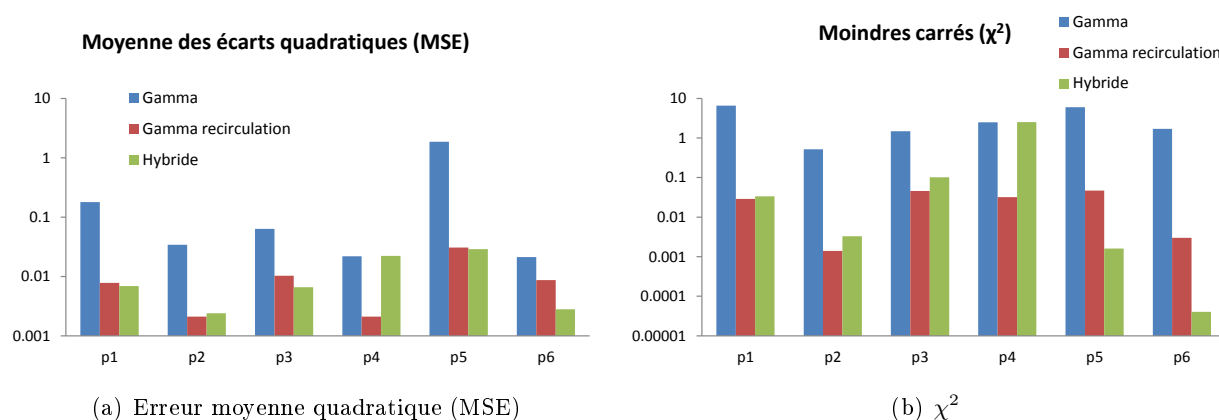


FIGURE 6.2 – Paramètres d'évaluation de l'ajustement de la courbe artérielle par trois modèles : la fonction Gamma, la fonction Gamma avec recirculation et la fonction Hybride, pour les six patients étudiés. Échelle logarithmique en ordonnée.

Pour tous les patients étudiés, la fonction gamma présente des écarts trop importants (échelle logarithmique). Ce modèle n'est donc pas le plus adapté à notre utilisation. Les fonctions Gamma ayant un terme de recirculation et Hybride donnent en général des résultats plus satisfaisants. Les résultats généralement obtenus pour ces deux fonctions se valent en moyenne. Ces deux fonctions possèdent plus de paramètres d'ajustement, ce qui leurs donnent l'avantage de s'adapter mieux à des courbes artérielles plus déformées ou ayant des variations inattendues. L'apport de chacun de ces modèles à la courbe de concentration artérielle est illustré dans les figures 6.3, 6.4 et 6.5. Des graphes supplémentaires d'autres coupes de patients et présentant d'autres situations rencontrées sont donnés en annexe B.

Le modèle gamma, donne une estimation grossière de la fonction artérielle. En effet, la décroissance de produit de contraste au cours du temps n'est pas bien représentée mais résulte en une courbe de concentration tumorale acceptable pour les patients 2 et 6. Pour le patient 5 (figure 6.4), l'ajustement par une fonction gamma ne converge pas correctement ce qui donne une courbe de concentration tumorale faussée à partir de l'instant où la concentration atteint son maximum. D'autre part, la fonction Gamma avec recirculation prend moins bien en compte les oscillations de l'AIF que la fonction hybride (cas des patients 5 et 6, par exemple). Il est important de noter que certaines de ces oscillations sont dues au bruit ou à des artéfacts de recalage (cas du patient 6 par

exemple, pic après 1500 s). L'importance de ces paramètres dans la modélisation sera discutée à la fin du chapitre.

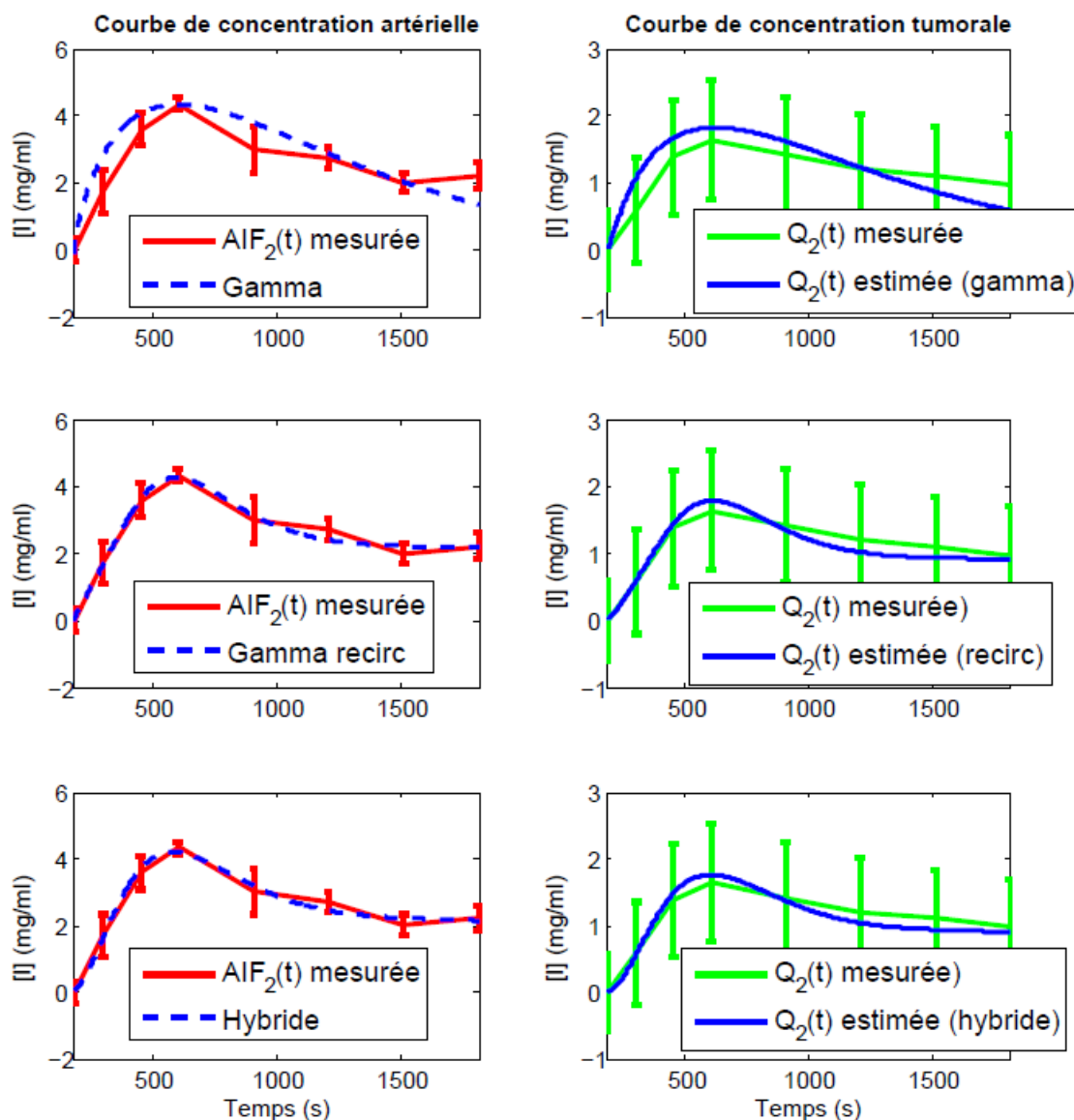


FIGURE 6.3 – Patient 2, coupe 1. Colonne de gauche : comparaisons des courbes artérielles modélisées et mesurées pour les trois modèles d'ajustement testé : Gamma, Gamma avec recirculation et Hybride. Colonne de droite : comparaisons des courbes de concentrations tumorales mesurées et celles obtenues par convolution, de l'IRF avec chacune des trois fonctions artérielles modélisées.

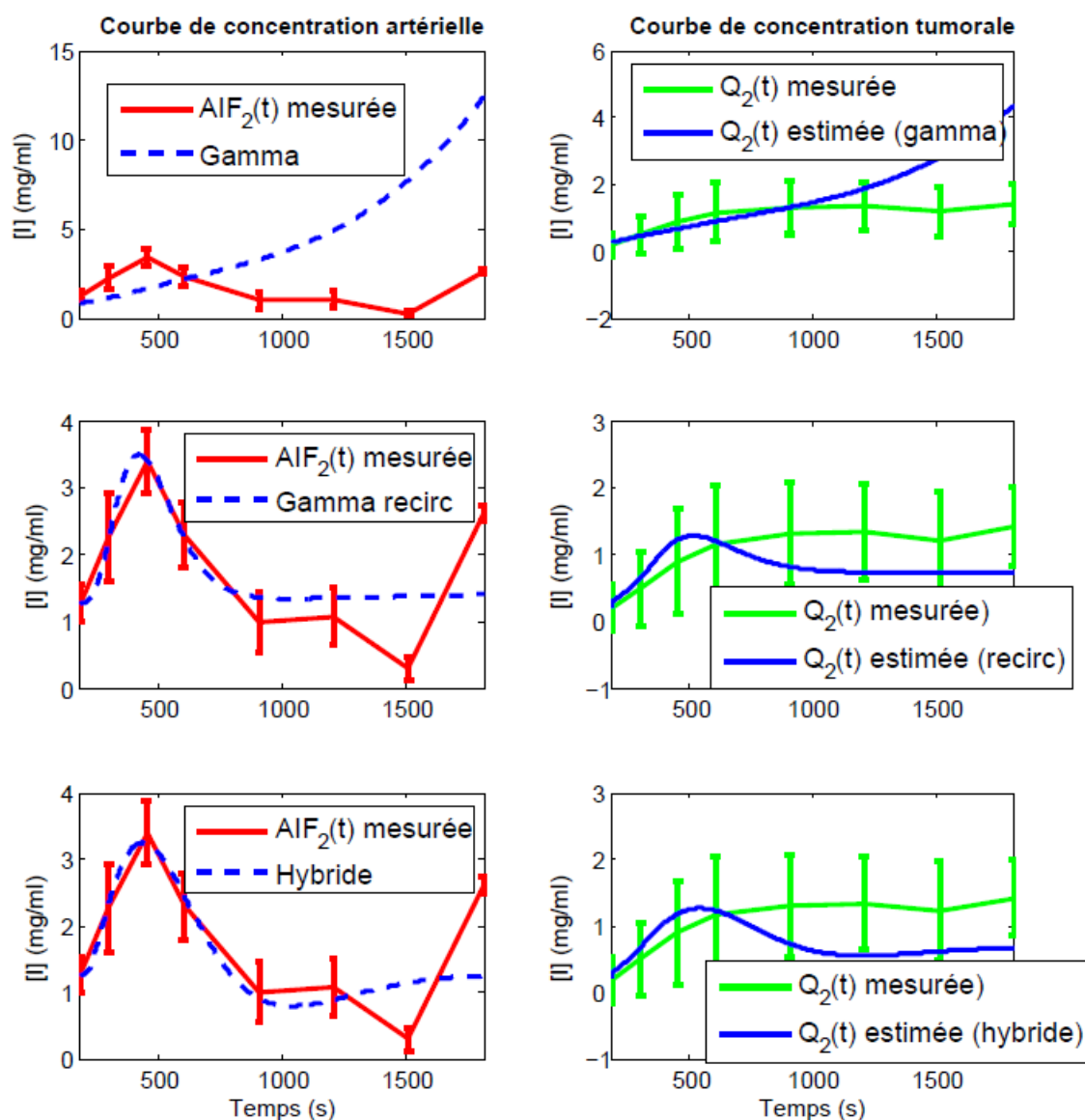


FIGURE 6.4 – Patient 5, coupe 1. Colonne de gauche : comparaisons des courbes artérielles modélisées et mesurées pour les trois modèles d'ajustement testé : Gamma, Gamma avec recirculation et Hybride. Colonne de droite : comparaisons des courbes de concentrations tumorales mesurées et celles obtenues par convolution, de l'IRF avec chacune des trois fonctions artérielles modélisées.

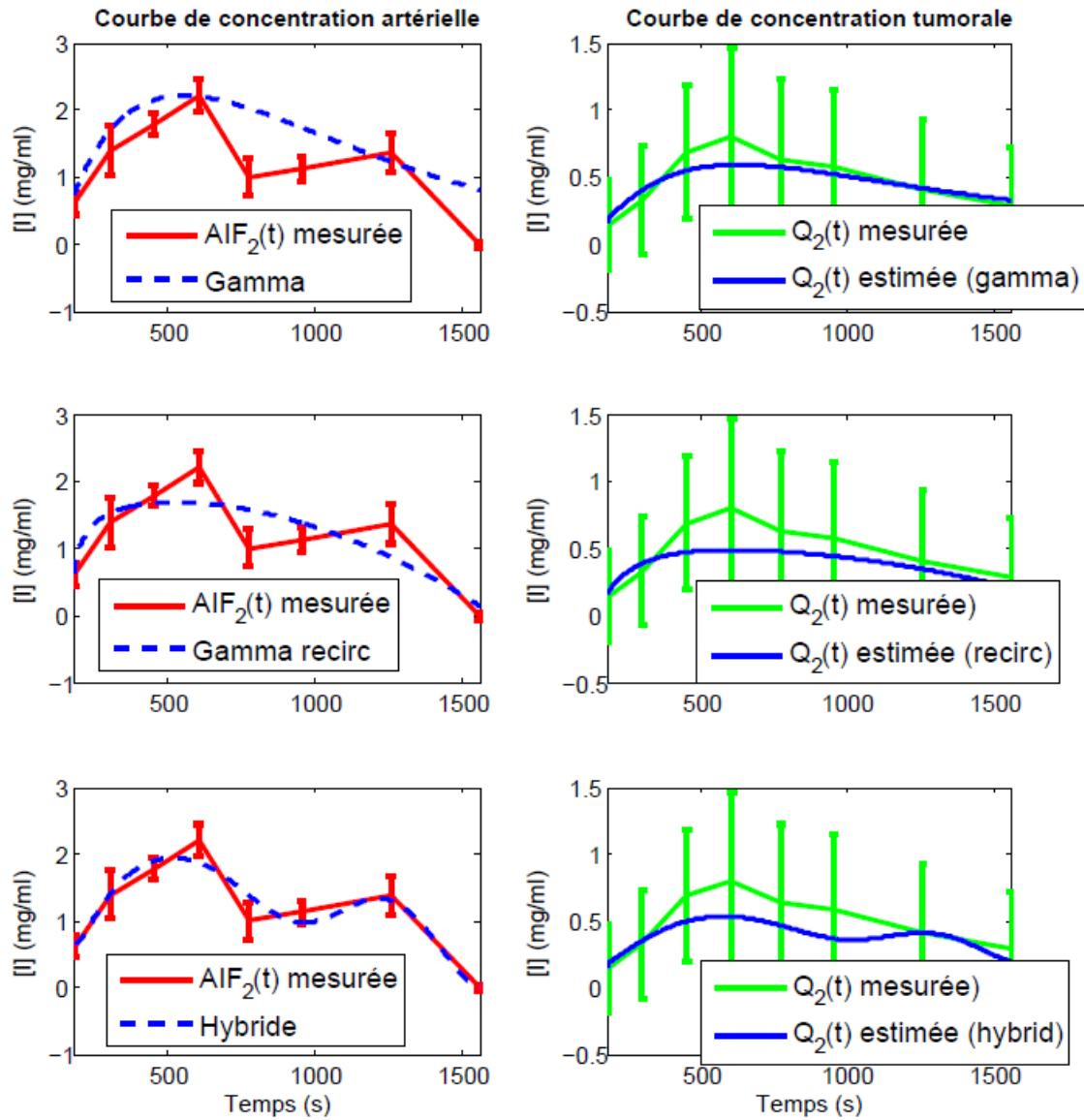
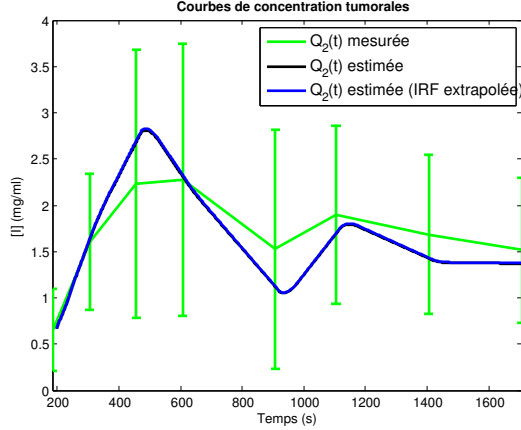


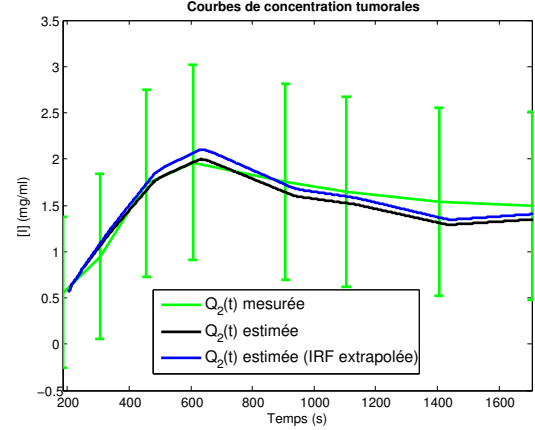
FIGURE 6.5 – Patient 6, coupe 2. Colonne de gauche : comparaisons des courbes artérielles modélisées et mesurées pour les trois modèles d'ajustement testé : Gamma, Gamma avec recirculation et Hybride. Colonne de droite : comparaisons des courbes de concentrations tumorales mesurées et celles obtenues par convolution, de l'IRF avec chacune des trois fonctions artérielles modélisées.

6.3 Comparaison des courbes tumorales modélisées et mesurées

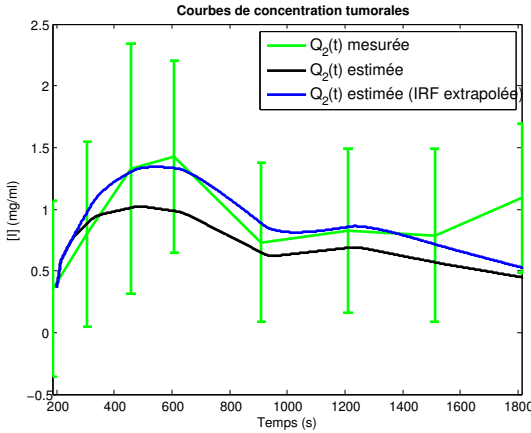
La figure 6.6 montre d'autres exemples de courbes tumorales obtenues par la convolution de l'IRF extrapolée et de la fonction d'entrée artérielle mesurée.



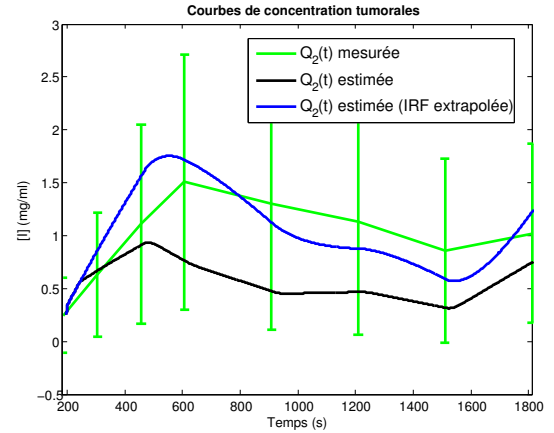
(a) Patient 1, coupe 2



(b) Patient 2 coupe 2



(c) Patient 3 coupe 1



(d) Patient 5 coupe 2 T'

FIGURE 6.6 – Comparaison des courbes de concentrations tumorales expérimentales (en vert) avec les courbes de concentrations tumorales obtenues par la convolution de la fonction d'entrée artérielle (phase 2) et de l'IRF tronquée (en noir) ou extrapolée (en bleu).

Les courbes présentées dans toutes les figures précédentes nous montrent que le résultat de la convolution se rapproche généralement bien de la courbe tumorale mesurée quand on utilise la courbe d'entrée artérielle mesurée ou une des courbes d'entrées artérielles modélisées, à condition que la modélisation soit fiable et correcte. Cela mériterait quand même d'être vérifié sur une plus grande cohorte de patient à l'avenir. Dans le cas où nous voulons seulement nous assurer de la forme générale et de la partie décroissante de la courbe (stabilité du produit de contraste), ces derniers résultats réduisent la question de modélisation à une problématique unique, qui est celle de la mo-

délisation de l'AIF.

Dans le but de comparer les courbes de concentrations tumorales mesurées et convoluées (convolution de l'IRF avec les courbes de concentrations artérielles ou modélisées), nous avons défini trois paramètres : le RMS (*Root mean square*), le MAG (facteur d'agrandissement ou de proportionnalité) et le RDM (*Relative difference measure*). Les histogrammes 6.7, 6.9 et 6.8 représentent, respectivement, ces trois paramètres pour toutes les coupes des patients étudiées et pour les quatre combinaisons de courbes de concentrations tumorales modélisées par convolution.

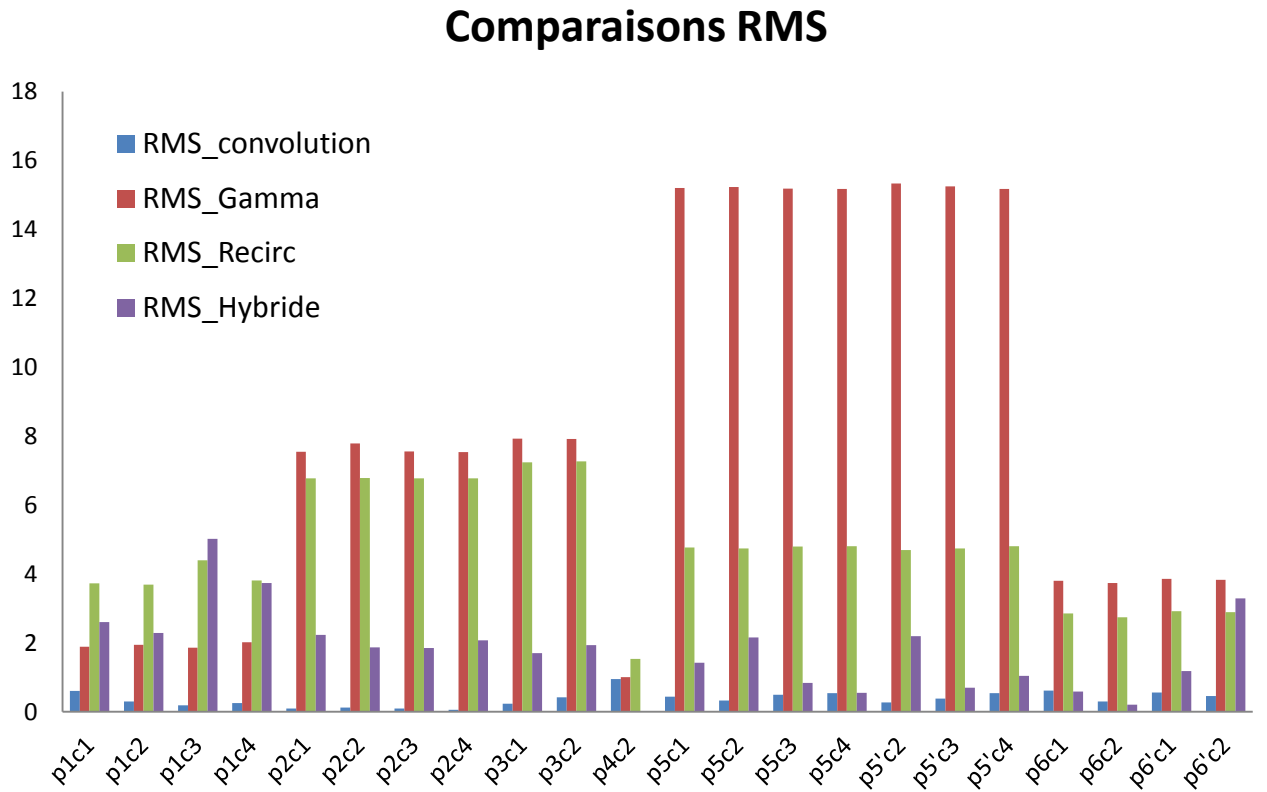


FIGURE 6.7 – Facteur RMS (*Root mean square*) : comparaison entre la courbe de concentration tumorale mesurée $Q_{2,m}(t)$ et chacune des quatre courbes tumorales modélisées $Q_{2,c}(t)$ obtenues par convolution avec la courbe artérielle mesurée ou modélisée par une des trois fonctions : Gamma, Gamma avec recirculation ou hybride. Un RMS est calculé pour chaque coupe (c1,c2,c3,c4) de patient (p1 à p6).

L'histogramme du RMS montre que quelque soit la coupe et le patient étudié, l'erreur la plus faible est toujours obtenue par simple convolution de l'IRF avec la vraie courbe de concentration artérielle mesurée. Ce résultat est important et est en accord avec la conclusion du paragraphe précédent puisqu'il indique que notre hypothèse de généralisation de l'utilisation de l'IRF pour une injection lente n'est pas complètement erronée du moment où on corrige les phénomènes de recir-

culatation et de débit continu pour une courbe d'artère mesurée.

Dans le cas des trois autres modèles de courbes obtenues par la convolution de l'IRF avec chacun des trois modèles d'artères (Gamma, Gamma recirculation et Hybride), les RMS sont plus élevés. En effet, le résultat de ces modèles convolués dépend directement de la qualité des ajustements des courbes artérielles. Nous avons vu dans la section précédente, qu'aucun des trois modèles appliqués à l'artère ne donne des résultats parfaits par rapport à la mesure. Néanmoins, ces derniers étaient assez satisfaisants compte tenu de cette approche de modélisation simple et préliminaire. Cela explique donc ces écarts (RMS).

Nous observons que les courbes obtenues par le modèle Gamma donnent les RMS les plus élevés. Elles sont suivies des RMS du modèle Gamma avec recirculation pour tous les patients sauf le patient 1. En effet, pour ce dernier, l'amplitude du pic de concentrations d'iode était surestimée avec les modèles Gamma avec recirculation et Hybride (cf. annexe B, figure B.1).

Nous observons des valeurs particulièrement élevées du RMS du modèle Gamma pour le patient 5. Cela est dû à la non convergence de l'ajustement de l'AIF par une fonction gamma malgré le fait que nous ayons testé plusieurs paramètres d'initialisation (cf. Fig. 6.4).

Parmi les courbes obtenues grâce aux modèles, les courbes Hybride donnent en général les valeurs de RMS les plus faibles, ce qui est cohérent avec les résultats d'ajustement montrés plus tôt pour l'artère.

Le facteur MAG indique s'il existe un facteur d'agrandissement entre les courbes comparées. Un facteur de forme moyen est ainsi calculé sans tenir compte de la position temporelle. En effet, la courbe de concentrations tumorale peut être surestimée ou sous-estimée au cours du temps pour une même coupe de métastase étudiée.

Les valeurs de l'histogramme indiquent un MAG souvent équivalent pour les modèles Gamma et Gamma avec recirculation (compris entre 4 et 8). Cela n'est pas le cas des patients 1 et 5. Pour ce dernier, l'ajustement par une fonction Gamma n'a pas convergé. Tandis que pour le patient 1, le même raisonnement donné plus tôt s'applique. À savoir, la surestimation du pic artériel par les fonctions Gamma recirculation et Hybride.

Pour le reste des cas, la fonction Hybride donne des résultats de MAG plutôt encourageants (entre 1.5 et 4).

L'histogramme de l'indice RDM, montre en moyenne des valeurs similaires de RDM pour les quatre modèles de courbes chez tous les patients sauf pour le patient 1 pour qui le fit par la fonction gamma n'a pas convergé correctement. Néanmoins, les RDM des autres modèles pour ce patient sont aussi équivalents.

La superposition de cette observation avec celle du facteur MAG, suggère que les différences entre les différentes courbes de concentrations tumorales modélisées, pour un patient donné, ne sont pas dues essentiellement à des écarts d'amplitude (RDM équivalent pour tous les modèles) mais plutôt à des écarts de forme (disparité des MAG entre les modèles due aux formes différentes entre les fonctions).

D'autre part, si nous considérons que le modèle Hybride est le plus adapté à notre application, nous pouvons distinguer la contribution importante des différences d'amplitudes (RDM élevés) par rapport aux facteurs de forme (MAG plutôt constant) quand il s'agit de comparer une courbe tumorale modélisée donnée et une courbe mesurée.

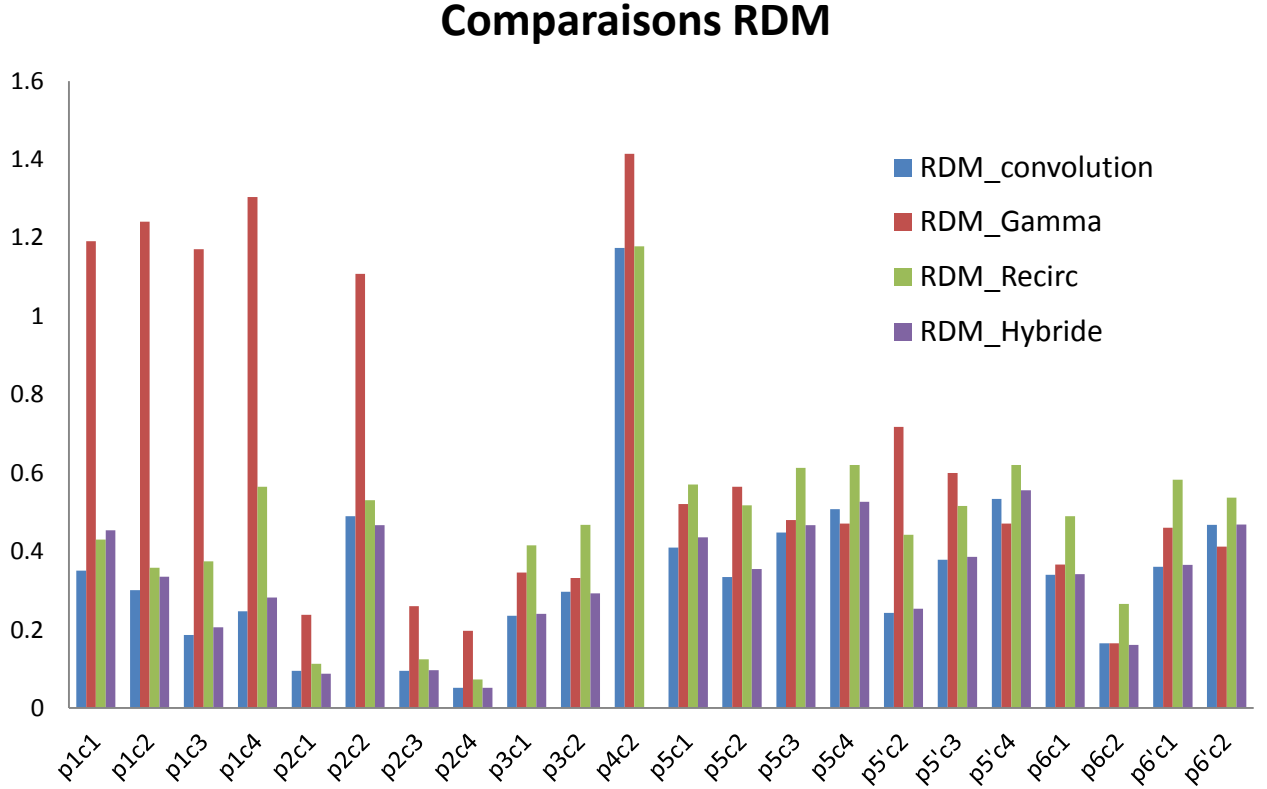


FIGURE 6.8 – Facteur RDM (*Relative difference measure*) : comparaison entre la courbe de concentration tumorale mesurée $Q_{2,m}(t)$ et chacune des quatre courbes tumorales modélisées $Q_{2,c}(t)$ obtenues par convolution avec la courbe artérielle mesurée ou modélisée par une des trois fonctions : Gamma, Gamma avec recirculation ou hybride. Un RDM est calculé pour chaque coupe (c1,c2,c3,c4) de patient (p1 à p6).

Finalement, nous notons que pour un patient donné, les analyses sur plusieurs coupes de la métastase donnent des résultats équivalents en général (RMS, RDM et MAG). Dans l'avenir, nous pourrions ainsi analyser une seule coupe de la métastase et généraliser le résultat obtenu aux coupes adjacentes.

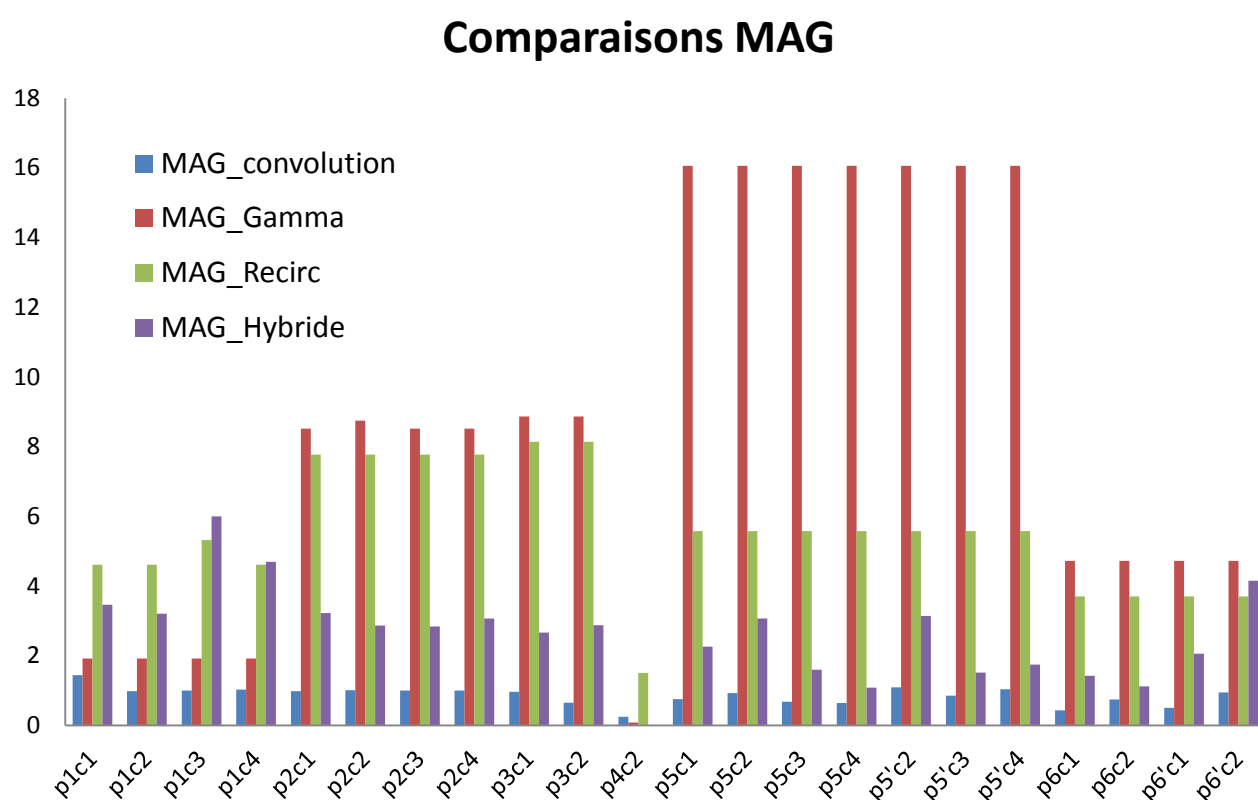


FIGURE 6.9 – Facteur MAG (*Magnification factor*) : comparaison entre la courbe de concentration tumorale mesurée $Q_{2,m}(t)$ et chacune des quatre courbes tumorales modélisées $Q_{2,c}(t)$ obtenues par convolution avec la courbe artérielle mesurée ou modélisée par une des trois fonctions : Gamma, Gamma avec recirculation ou hybride. Un MAG est calculé pour chaque coupe (c1,c2,c3,c4) de patient (p1 à p6).

6.4 Discussion

L'objectif de ce chapitre était de tenter de modéliser la réponse d'une métastase cérébrale, en termes de prise de contraste, suite à une injection lente de produit de contraste iodé. Le modèle de Johnson & Wilson, utilisé jusqu'à présent dans ce travail pour extraire les paramètres de la perfusion cérébrale, se base sur la convolution mathématique de la courbe de concentration artérielle ($AIF(t)$) et la réponse impulsionnelle de la métastase étudiée ($IRF(t)$) [John 66, Lee 02]. Il s'applique quand il s'agit d'une injection rapide (bolus) du produit de contraste.

Dans ce chapitre, nous proposons de généraliser l'utilisation de l'IRF extraite d'une première phase d'injection rapide à une seconde phase d'injection lente du produit de contraste. Ce travail a été divisé en deux parties distinctes ayant chacune une problématique à traiter.

Nous avons d'abord testé la pertinence de cette généralisation en convoluant l'IRF avec la courbe de concentration artérielle mesurée, suite à une injection lente de l'iode. Le résultat de cette convolution a été confronté aux données expérimentales mesurées dans la métastase durant la seconde phase du protocole (injection lente).

Nous avons montré, dans cette partie, la nécessité de compenser l'absence de la prise en compte des phénomènes de recirculation et de débit continu par le modèle de Johnson & Wilson, en extrapolant la fonction impulsionnelle. En effet, cette extrapolation permet de rapprocher la courbe de concentration tumorale à la courbe expérimentale. Une autre méthode de modélisation de la recirculation et de l'injection continue a été proposée mais n'a pas aboutie lors de ce travail, faute de temps. L'idée consiste à convoluer la courbe de concentration artérielle avec deux IRF décalées temporellement et de différentes amplitudes. Il serait intéressant de tester l'efficacité de cette méthode.

Les résultats des courbes tumorales obtenues par convolution de l'IRF avec les AIFs mesurées sont prometteurs. En effet, 12 parmi les 22 coupes étudiées, donnent une courbe tumorale modélisée très similaire à celle de la courbe mesurée, tant sur la forme que l'amplitude. Les 10 autres coupes donnent des formes globales très satisfaisantes mais sous-estiment l'amplitude de la seconde partie de la courbe (après le grand pic) coïncidant avec la fin de l'injection lente. Cette sous-estimation n'excédait pas 0.5 mg/mL d'iode dans la majorité des cas.

Deux explications peuvent être proposées pour expliquer ces écarts :

- L'extrapolation de l'IRF peut ne pas être suffisante pour prendre en compte l'intégralité de la recirculation pour certains patients. Néanmoins, nous n'avons pas pu identifier l'élément qui distingue ces patients par rapport à ceux qui présentent des meilleurs résultats. Des paramètres tels que les dimensions de la métastase (volume, diamètre...), les concentrations d'iode et la perméabilité mesurées dans celle-ci, le débit cardiaque ou le poids du patient peuvent jouer un rôle dans ce phénomène et pourraient être explorés à l'avenir.
- L'IRF extraite de la station $CTperf4$ de GE est une moyenne des $IRF_i(t)$ de tous les pixels compris dans la métastase. Les métastases sont distinguées par l'hétérogénéité de leur prise

de contraste. Les IRFs des différents pixels peuvent donc beaucoup varier entre elles.

En convoluant la courbe tumorale $Q(t)$ avec une IRF moyenne, on ne tient pas compte de cette hétérogénéité. Or :

$$\langle IRF_i(t) \otimes AIF(t) \rangle \neq \langle IRF_i(t) \rangle \otimes AIF(t) \quad (6.1)$$

$$Q(t)_{mes} \neq Q(t)_{conv} \quad (6.2)$$

Cela peut expliquer les différences dans certaines métastases plus hétérogènes que d'autres. Malheureusement, la station *CTperf4* ne permet pas l'extraction de l'IRF dans chaque pixel. Nous sommes donc limité à une IRF moyenne.

Dans un second temps, et dans un souci d'appliquer cette méthode à long terme sans disposer des courbes de concentrations tumorales et artérielles de la seconde injection, nous avons appliqué trois fonctions mathématiques trouvées dans la littérature pour modéliser la fonction d'entrée artérielle (AIF) : la fonction Gamma, la fonction Gamma avec un terme de recirculation et la fonction Hybride [Balv 08].

La qualité de ces ajustements a été évaluée à l'aide de l'indice MSE qui représente la moyenne des écarts-quadratiques. Ce facteur a été choisi pour sa popularité dans ce genre d'applications. D'autres méthodes plus sophistiquées telles que les moindres carrés ou le FMI (*Fraction of modeling information*) [Balv 05] pourraient être utilisées à l'avenir.

Les courbes artérielles modélisées ont été convoluées avec l'IRF pour obtenir des courbes de concentrations tumorales modélisées. Ces dernières ont été comparées aux mesures expérimentales grâce à trois paramètres : le RMS, le MAG, et le RDM [Meij 89]. Le RMS est un critère global de comparaison tandis que le MAG et le RDM dissocient les différences provenant de la forme et de l'amplitude, respectivement.

Les résultats obtenus avec une modélisation basée sur la fonction Gamma ne remplissent pas complètement nos objectifs, qui sont de prédire la forme générale de la courbe de concentration tumorale et sa décroissance. Ce modèle n'est donc pas le plus adapté à notre utilisation. Parmi les trois fonctions, le modèle Hybride est celui qui produit les résultats les plus satisfaisants (MSE, RMS, RDM et MAG les plus faibles en général). Ce modèle sera considéré comme référence par la suite.

La modélisation de l'AIF pourrait donner de meilleurs résultats en lissant (filtrage) préalablement l'AIF mesurée. Cela aiderait à faire converger les modèles vers des formes plus réalistes et à s'approcher plus de l'AIF mesurée expérimentalement.

Pour améliorer ce dernier point, une autre méthode, beaucoup plus couteuse en temps et surtout en dose de rayonnement délivré au patient, serait de diminuer le pas temporel des acquisitions de suivi de la seconde injection.

En effet, les études consacrées à la modélisation de l'AIF d'une population (pour une injection bolus) disponibles dans la littérature utilisent des protocoles d'imagerie ayant des résolutions temporelles inférieures à 30 secondes [Park 06, Wang 08, Balv 08, Kim 08, Kim 09, Kim 11]. Les temps de suivi sont beaucoup plus courts, dans ces cas, puisqu'il s'agit d'une injection en bolus. De plus, certaines de ces études se basent sur une imagerie IRM où la dose au patient n'est pas un facteur limitant. Dans notre cas, les pas temporels vont jusqu'à 5 minutes. On pourrait éventuellement rajouter

quelques points de mesures pour éviter les variations brusques des AIFs et améliorer ainsi les ajustements.

Afin de pouvoir prédire les courbes de concentrations d'iode tumorales suite à une injection lente du produit de contraste sans suivre la seconde injection lente par imagerie scanner, il faut être capable de définir un modèle de la courbe de concentrations artérielle (AIF) qui s'applique pour toute la population. Or nous avons vu que l'AIF dépend des paramètres d'injection (débit, concentration et volume) et du patient lui-même (poids, âge, débit cardiaque...).

Pour répondre à ce besoin, lors d'une prochaine étape de ce travail, nous proposons trois méthodes à explorer, ayant toutes les trois comme besoin commun, une grande cohorte de patients.

- Une recherche de corrélation peut être effectuée entre les paramètres (constantes) de la fonction Hybride (par exemple) et les différents facteurs dont dépend l'AIF (cités ci-dessus). Kim *et al.* ont trouvé une forte corrélation linéaire entre l'amplitude de l'AIF et le poids du patient pour tous les points temporels. Ils ont ainsi construit un modèle permettant de calculer pour un poids de patient donné, une AIF(t) correspondante. Une étude similaire pourrait être faite et appliquée à nos besoins.
- Dans un esprit similaire, une AIF(t) moyenne d'une population peut être construite à partir des données d'un grand nombre de patients. Cette AIF(t) moyenne aura comme paramètres les constantes déterminées par la moyenne des constantes respectives des patients. Des études similaires sont décrites dans la littérature [Park 06, Wang 08, Kim 09]. Elles montrent que les différences entre les paramètres de perfusion mesurés et ceux obtenus à partir d'une AIF moyenne ne sont pas significatives. Kim et ses collaborateurs ont spécifié qu'une AIF moyenne donne des résultats satisfaisants mais moins précis qu'une AIF modélisée proprement pour chaque patient.
- Une dernière idée, serait de corréler les paramètres des AIF₁(t) (injection bolus) et AIF₂(t) (injection lente), entre elles. La mesure de l'AIF₁(t) permettrait ainsi de calculer les paramètres de l'AIF₂(t).

6.5 Conclusion

Lors de cette étude, nous avons montré qu'il est possible de modéliser la prise de contraste d'une tumeur cérébrale, suite à une injection lente, en se basant sur le modèle de convolution de Johnson et Wilson.

Parmi trois fonctions testées, le modèle Hybride semble être le plus adapté pour la modélisation de la fonction d'entrée artérielle (AIF) d'une injection lente et les besoins de l'étude.

Plusieurs voies de recherche ont été proposées pour construire une AIF prenant en compte les paramètres propre à chaque patient ou une AIF moyenne pour la population de patients étudiés. Cela nécessite un nombre important de patients et une bonne résolution spatiale des acquisitions.

Troisième partie

Reproductibilité de la prise de contraste dans des métastases cérébrales et impacts dosimétriques en SSRT

Introduction

Comme nous l'avons décrit dans la chapitre 4, la première étape de l'inclusion, qui suit la consultation et la signature du consentement du patient, consiste à réaliser le protocole d'imagerie du patient, spécialement conçu pour notre étude. Des données anatomiques du patient et cinétiques du produit de contraste iodé injecté sont collectées lors de ce protocole. La décision de l'inclusion du patient pour les irradiations en SSRT est ensuite prise par le radiothérapeute, en fonction des résultats de l'analyse des données de la cinétique du produit de chaque patient (cf. discussion du chapitre 5).

Le travail réalisé en amont des traitements à l'ESRF combine des opérations classiques de la planification d'un traitement de stéréotaxie conventionnelle (tracé des contours et prescription par le radiothérapeute puis préparation du plan de traitement et optimisation du calcul par le physicien et enfin validation du plan par le radiothérapeute) avec des étapes spécifiques à la SSRT : le calcul Monte Carlo, la fabrication des caches pour la conformation des faisceaux incidents à l'ESRF, la dosimétrie en cuve à eau et différents fantômes à l'ESRF et le contrôle de qualité de tous les composants et des routines informatiques de la ligne biomédicale au synchrotron de Grenoble.

Les délais classiques entre l'imagerie initiale du patient au CHU et le jour du traitement sont d'une dizaine de jours. De plus en plus, les traitements des métastases cérébrales uniques (ou < 3) sont perçus comme des urgences et ont une visée potentiellement curative [Mila 11]. Dans ce contexte, il peut être pertinent de prendre en compte les changements physiques et anatomiques pouvant avoir lieu au niveau de la pathologie entre le jour du recrutement et le jour du traitement. La prise de contraste de l'iode est un paramètre intégré dans les calculs Monte Carlo du plan de traitement pour prendre en compte l'augmentation du dépôt de dose dans la tumeur [Vaut 11]. Le plan de traitement suppose une répartition du produit de contraste telle qu'elle a été mesurée le jour du recrutement. En effet, le calcul est effectué sur les images 3D anatomiques acquises ce jour là.

La problématique soulevée par ces délais entre le jour de la planification et le jour du traitement est la suivante : Comment peut-on garantir que la prise de contraste de la métastase qu'on va traiter se comportera de la même manière que le jour du recrutement ? Les concentrations d'iode mesurées seront-elles les mêmes ? La biodistribution temporelle 3D de l'iode est-elle reproductible ? Que devient la décroissance et la stabilité du produit dans ce cas ? Est-ce que la position assise adoptée à l'ESRF a un impact sur ces paramètres, par rapport à la position couchée au scanner du CHU ? Si des différences de biodistribution existent, quels sont les écarts dosimétriques par rapport au plan de traitement planifié ?

Pour répondre à cette problématique, le protocole d'imagerie effectué au CHU (le jour du recru-

tement) a été reproduit à l'ESRF (le jour du traitement), pour les trois premiers patients traités en SSRT.

Une étude de la reproductibilité de la prise de contraste globale et des écarts des concentrations d'iode a été effectuée sur ces patients. Le matériel et les méthodes d'analyses relatifs à cette étude seront présentées dans les chapitres 9 et 10 respectivement.

Dans un second temps, le chapitre 11 sera consacré à l'évaluation des performances dosimétriques de la radiothérapie stéréotaxique par rayonnement synchrotron en comparaison avec les techniques d'irradiation conventionnelles actuellement utilisées en clinique.

Afin d'étudier les impacts dosimétriques des écarts de concentrations d'iode absolues mesurés dans le chapitre 10, nous avons refait les plans de traitements de la SSRT avec les images acquises à l'ESRF en utilisant les mêmes balistiques que lors de la planification de traitement initiale préparée par le physicien, à l'aide des images du CHU. Cette étude sera présentée dans les chapitres 12 et 13.

Une étude supplémentaire pour évaluer la qualité de l'imagerie tomographique par rayonnement synchrotron (SRCT) a été menée sur des fantômes de différents constructeur. Les paramètres de qualité de la SRCT ont été comparés avec ceux du scanner de radiothérapie du CHU. Ce travail sera exposé en premier dans les chapitres 7 et 8.

Chapitre 7

Outils d'assurance qualité en imagerie tomодensitométrie

Sommaire

7.1	Paramètres d'acquisition des images	140
7.1.1	Paramètres d'acquisition au scanner conventionnel du CHU	140
7.1.2	Paramètres d'acquisition de la tomодensitométrie synchrotron (SRCT) à l'ESRF	140
7.2	Fantôme CTDI et mesure de la dose au patient	141
7.3	Fantôme des densités électroniques de référence	142
7.3.1	Estimation des taux d'harmoniques	142
7.3.2	Exactitude et linéarité des nombres CT	143
7.4	Fantôme de concentrations d'iode	144
7.5	Fantôme Catphan® 504	145
7.5.1	Conformité spatiale : Géométrie et dimensions	145
7.5.2	Bruit	146
7.5.3	Uniformité	150
7.5.4	Résolution spatiale	150
7.5.5	Épaisseur de coupe	151
7.5.6	Résolution à bas contraste	152
7.5.7	Exactitude et linéarité des nombres CT	153
7.6	Fantôme du constructeur <i>General Electrics (GE)</i>	153

Dans ce chapitre, nous décrivons la matériel et les méthodes d'assurance qualité en imagerie tomодensitométrie afin de comparer les performances de l'imagerie tomодensitométrie par rayonnement synchrotron (SRCT) et du scanner conventionnel de radiothérapie du CHU utilisé pour le recrutement des patients en SSRT et la planification des traitements.

Divers fantômes ont été utilisés pour étudier la dose au patient, le bruit, l'uniformité, la résolution spatiale, l'épaisseur de coupe, la géométrie, la résolution à bas contraste, l'exactitude et la linéarité des nombres CT... Les acquisitions sur les fantômes ont été réalisées dans les mêmes conditions que lors de l'imagerie des patients à l'ESRF et au CHU.

7.1 Paramètres d'acquisition des images

Pour les essais cliniques de la SSRT, le protocole d'imagerie du patient est effectué à l'ESRF en utilisant une dose D équivalente à celle délivrée au CHU par scan volumique ($CTDI \simeq 100 \text{ mGy}$ par scan volumique, cf. chapitre 4, section 4.3). Pour l'évaluation des performances d'imagerie, tous les fantômes utilisés pour cette caractérisation ont été imagés au CHU en tomodensitométrie conventionnelle et à l'ESRF en tomodensitométrie par rayonnement synchrotron (SRCT). Avant chaque acquisition, nous avons vérifié que le fantôme est bien centré dans les trois plans grâce aux repères présents sur sa surface et les éclairages lasers de positionnement disponibles au CHU et à l'ESRF.

7.1.1 Paramètres d'acquisition au scanner conventionnel du CHU

Deux acquisitions ont été réalisées avec un scanner 16 barrettes (*LightSpeed™, RT¹⁶; GE Healthcare Technologies, Waukesha, Wi, USA*) :

1. Une première acquisition volumique à 120 kVp et 375 mA.s. Les détails de l'acquisition sont décrits dans le chapitre 4, section 4.1.4.
2. Une seconde acquisition cinétique à 80 kVp et 125 mAs (cf. chapitre 4, section 4.1.4). Les mesures de cette acquisition ne concernent que les images de cinétique (perfusion et suivi du radio-sensibilisant).

Les paramètres de ces deux acquisitions sont donnés dans le tableau 7.1.

7.1.2 Paramètres d'acquisition de la tomodensitométrie synchrotron (SRCT) à l'ESRF

En tomodensitométrie synchrotron, nous disposons d'un faisceau monochromatique. L'énergie choisie dans notre cas est de 80 keV . Cette énergie correspond à l'énergie effective du scanner quand la tension du tube est égale à 120 kVp (soit 2/3 de l'énergie maximale des photons de 120 keV) du tube à rayons X approximativement. L'exposition est ajustée en variant la vitesse de rotation de l'étage tomographique en fonction du courant de la machine au moment de l'acquisition. Finalement, le débit de dose peut être réduit grâce à des plaques en plexiglas (PMMA) sous forme d'inserts automatiques de tailles variables dont l'épaisseur totale peut être ajustée de 0.5 à 32 cm .

La dose est proportionnelle au courant de la machine. Le CTDI a été estimé à 100 mGy quand le courant vaut 180 mA avec une vitesse de rotation égale à 87.5 °/s et 14.5 cm de plexiglas. Quand le courant varie, la dose mesurée est donc toujours rapportée et normalisée à ce courant de référence.

La dose est inversement proportionnelle à la vitesse de rotation ($w_{rotation}$). Quand $w_{rotation}$ croît d'un facteur N , la dose décroît du même facteur N .

D'autre part, la dose décroît avec l'épaisseur de plexiglas (PMMA) ajoutée selon la loi d'atténuation des rayons X :

$$D^{X,PMMA} = D_0 \times e^{(-\mu_{PMMA}^E \times X)} \quad (7.1)$$

où $D^{X,PMMA}$ est la dose pour une épaisseur X de PMMA, D_0 est la dose en absence de PMMA et μ_{PMMA}^E est le coefficient d'atténuation linéique du PMMA à l'énergie E .

À 80 keV, une épaisseur de PMMA de 10 cm réduit le débit de dose d'un facteur 8 ($\mu_{PMMA}^{80keV} = 0.208 \text{ cm}^{-1}$ à 80 keV).

Quatre acquisitions ont été réalisées avec quatre doses différentes (D, D/2, D/8 et D/16) en variant la vitesse de rotation et l'épaisseur de PMMA tout en gardant une énergie égale à 80 keV :

1. $w_{rotation} = 87.5 \text{ }^\circ/s$ et $E_{paiss}PMMA = 14.5 \text{ cm}$. Ces conditions sont utilisées pour l'imagerie du patient. La dose D est égale à 100 mGy pour $I_0 = 180 \text{ mA}$ dans ce cas.
2. $w_{rotation} = 175 \text{ }^\circ/s$ et $E_{paiss}PMMA = 14.5 \text{ cm}$. La vitesse de rotation est augmentée d'un facteur 2. La dose est ainsi divisée par un facteur $N = 2$ par rapport au cas 1.
3. $w_{rotation} = 87.5 \text{ }^\circ/s$ et $E_{paiss}PMMA = 24.5 \text{ cm}$. La dose, dans ce cas, est divisée par un facteur $N = 8$ environ par rapport au cas 1.
4. $w_{rotation} = 175 \text{ }^\circ/s$ et $E_{paiss}PMMA = 24.5 \text{ cm}$. La dose est réduite d'un facteur $N = 16$ environ 1.

Diminuer la dose progressivement a pour but de quantifier les dégradations de l'image en SRCT. Dans le reste du texte, on se référera à ces quatre acquisitions selon : **ESRF₁**, **ESRF₂**, **ESRF₃** et **ESRF₄** respectivement. Les paramètres des différentes acquisitions sont résumés dans le tableau 7.1.

Une dernière acquisition a été calculée à partir des images **ESRF₁** par un redimensionnement en 3D ou "rescaling" de la taille des voxels à l'aide du module "ResampleScalarVolume" du logiciel Slicer [Piep 04]. Nous passons d'une maille de $0.336 \times 0.336 \times 2 \text{ mm}$ à une maille de $0.977 \times 0.977 \times 2.5 \text{ mm}$ dans le but de se placer à la même résolution que l'acquisition volumique effectuée au CHU à 120 kV_p. Cette dernière acquisition sera notée **ESRF₅** dans le reste de ce chapitre.

Finalement, les images obtenues en SRCT sont définies en coefficients d'atténuation linéique absolue. Elles ont été converties en unités Hounsfield et codées sur 16 bits sous format Dicom pour effectuer les analyses comparatives avec les images CHU (cf. chapitre 2, paragraphe 2.3.3).

Acquisition	ESRF ₁	ESRF ₂	ESRF ₃	ESRF ₄	ESRF ₅	CHU _{120kVp}	CHU _{80kVp}
Energie ou Tension	80 keV	80 keV	80 keV	80 keV	-	120 kV _p	80 kV _p
Courant (mA)	180	180	180	180	-	375	125
Epaisseur de PMMA (cm)	14.5	14.5	24.5	24.5	-	-	-
Vitesse de rotation (°/s)	87.5	175	87.5	175	-	-	-
Resolution horizontale (mm)	0.336	0.336	0.336	0.336	0.977	0.977	0.488
Resolution verticale (mm)	2	2	2	2	2.5	2.5	5
Dimensions de l'image (pixels)	841 × 841	841 × 841	841 × 841	841 × 841	207 × 207	512 × 512	512 × 512
Champ de vue (mm)	282.6 × 282.6	282.6 × 282.6	282.6 × 282.6	282.6 × 282.6	202.2 × 202.2	500 × 500	250 × 250
Mode d'acquisition	axial	axial	axial	axial	-	hélicoïdale	axial
CTDI estimé (mGy)	~ 100	~ 50	~ 12.5	~ 6.26	-	~ 100	~ 6

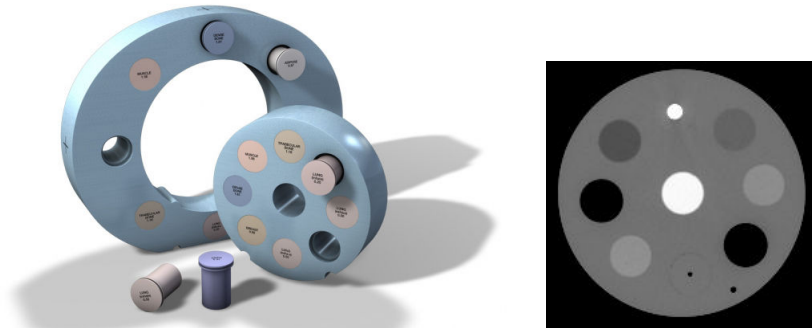
Tableau 7.1 – Paramètres d'acquisition des images de fantômes de qualité au CHU et à l'ESRF.

7.2 Fantôme CTDI et mesure de la dose au patient

Le fantôme CTDI et la procédure pour mesurer la dose au patient sont détaillés dans le chapitre 4, section 4.3.

7.3 Fantôme des densités électroniques de référence

Le fantôme "Electron Density Phantom, Model 062M" (Computerized Imaging Reference Systems CIRS, Virginie, États-Unis) est dédié à la radiothérapie. Il est composé de deux parties séparables de diamètres valant 16 et 32 *cm* (tête et corps) contenant des inserts de matériaux équivalents aux tissus (cf. Fig. 7.1(a)) et dont la masse volumique, la densité électronique relative à l'eau et la composition chimique en éléments simples (C, O, H, N, Ca, P, Cl) sont connues (cf. Tableau 7.2). Il permet d'évaluer la relation entre les nombres CT et les densités électroniques pour la calibration du TPS. Nous nous sommes intéressés uniquement au fantôme de 16 *cm* de diamètre qui comprend huit inserts des matériaux suivants : poumon en inhalation ou expiration, sein, os spongieux, os dense, foie, muscle, et graisse adipeuse.



(a) Photographie du fantôme CIRS montrant les différents inserts. (b) Coupe scanner axiale du fantôme CIRS montrant les matériaux de référence de différentes densités.

FIGURE 7.1 – Fantôme des densités électroniques de référence (CIRS).

7.3.1 Estimation des taux d'harmoniques

Grâce à ce fantôme, nous avons d'abord évalué les taux d'harmoniques présents dans le faisceau synchrotron pour les deux épaisseurs de PMMA (14.5 et 24.5 *cm*) utilisées pour les acquisitions décrites dans la section 7.1.2 et les deux énergies effectives correspondantes (cf. chapitre 2, section 2.2.3). En effet, connaissant la composition chimique et la densité exacte de chaque matériau, nous pouvons déterminer les coefficients d'atténuation linéique pour n'importe quelle énergie en utilisant la base de données XCOM du National Institute of Standards and Technology (*NIST*) [Berg 10]. Une comparaison de ces coefficients théoriques avec ceux mesurés par imagerie nous indique l'énergie effective du faisceau pour l'imagerie.

Nous avons calculé les coefficients d'atténuation linéique avec *NIST* (XCOM) pour un intervalle, entourant l'énergie théorique du faisceau, allant de 78 à 84 *keV* avec un pas de 0.1 *keV*. Nous avons ensuite mesuré directement ces coefficients sur nos images synchrotron dans les quatre conditions **ESRF₁**, **ESRF₂**, **ESRF₃** et **ESRF₄**. À chaque énergie de l'intervalle, nous avons comparé les coefficients théoriques et mesurés en utilisant le test de Wilcoxon pour des échantillons appariés

Description	Percentage by Weight (%)							Density (g/cc)	RED
	C	O	H	N	Ca	P	Cl		
Lung (inh.)	67.5	18.6	8.8	3.5	0	0	1.6	0.195	0.19
Lung (exh.)	70.2	15.1	9.8	2.3	1.6	0	1	0.495	0.489
Adipose	71.3	16.4	10	1.8	0.32	0	0.2	0.96	0.949
Breast 50/50	70.3	17	9.6	1.9	0.9	0	0.2	0.991	0.976
Plastic Water	68.72	17.69	9.55	1.66	2.18	0	0.15	1.016	0.998
Muscle	69.7	16.8	9.1	2.1	2.2	0	0.1	1.062	1.043
Liver	70.1	16.4	9.2	2	2.2	0	0.1	1.071	1.052
Trab.bone 200 mg/cc	56.3	22.7	7	2	8.5	3.3	0.2	1.161	1.117
Dense bone 800 mg/cc	39.11	33.72	4.45	0.87	21.77	0	0.05	1.609	1.456

Tableau 7.2 – Fantôme CIRS : composition chimique des matériaux équivalents aux tissus (en pourcentages massiques), masses volumiques (g/cc) et densités électroniques relatives à l'eau (RED). Valeurs données par le constructeur.

implémenté sous l'environnement R [R De 12]. Finalement, nous avons retenu l'énergie ayant la plus grande p-value du test comme étant l'énergie effective pour chaque condition (14.5 ou 24.5 cm de PMMA). Ce sont ces deux énergies effectives qui ont été utilisées pour la conversion des images ESRF résolues en coefficients d'atténuation linéique vers des images *DICOM* en *UH* ou des images en concentrations de produit de contraste iodé selon les équations décrites dans le chapitre 2, paragraphes 2.3.3 et 2.3.6.

7.3.2 Exactitude et linéarité des nombres CT

Par définition, les nombres CT ou unités Hounsfield sont reliés aux coefficients d'atténuation massique selon l'équation :

$$NCT = 1000 \times \frac{\mu_{tissu} - \mu_{eau}}{\mu_{eau}} = 1000 \times \left(\frac{\mu_{tissu}}{\mu_{eau}} - 1 \right) \quad (7.2)$$

où μ_{tissu} et μ_{eau} sont les coefficients d'atténuation massique du tissu (ou du matériau) et de l'eau respectivement.

L'exactitude des nombres CT est vérifiée en comparant les NCT théoriques des différents matériaux aux valeurs expérimentales. Les NCT théoriques sont calculés à une énergie donnée à partir des coefficients d'atténuation linéique tabulés dans *NIST* (XCOM).

La précision des NCT pour un matériau donné est affectée par la tension de polarisation du tube à rayons *X*, la filtration du faisceau, l'épaisseur de l'objet scanné et le durcissement de faisceau. Ce test doit être réalisé régulièrement car un changement indique une mauvaise calibration du système.

Pour cela, des régions d'intérêt ont été placées à l'aide du logiciel *ImageJ* [Abra 04, Schn 12] dans chaque matériau en s'éloignant des bords pour éviter les effets de volume partiel. Nous avons représenté les nombres CT mesurés en fonction des nombres CT théoriques pour toutes les acquisitions réalisées à l'ESRF et l'acquisition à 120 kV_p du CHU (cf. section 7.1). Le coefficient directeur doit approcher la valeur 1 pour avoir 100% d'exactitude.

Des courbes de calibration des nombres CT en fonction des densités électroniques relatives à l'eau des différents matériaux ont été également tracées.

7.4 Fantôme de concentrations d'iode

Le plan de traitement ISOgray[®] adapté pour la radiothérapie par rayonnement synchrotron (SSRT) utilise un calcul Monte Carlo [Vaut 11]. Il nécessite deux courbes de calibration : une courbe de calibration des nombres CT en fonction de la masse volumique, pour simuler les interactions des photons avec la matière, et une courbe des nombres CT en fonction des concentrations d'iode. Cette dernière sert à segmenter les matériaux en air, eau, os et iode à différentes concentrations, pour prendre en compte l'augmentation du dépôt de dose dans les zones de prise de contraste en iode (tumeur). Cette courbe est également utilisée pour convertir les images scanner (UH) en cartes de concentrations d'iode pour les analyses cinétiques de l'iode. L'étalonnage régulier de cette courbe est ainsi nécessaire.

Pour établir la courbe de calibration des unités Hounsfield en fonction des concentrations d'iode, nous utilisons un fantôme conçu pour cet effet. Le fantôme et la méthode de calibration ont déjà été décrits en détails dans le chapitre 4, section 4.4.

Toutes les concentrations des solutions d'iode ont été déterminées par imagerie SRCT, notre technique de référence pour la quantification. En effet, des études précédentes ont montré que cette technique donne des résultats avec une précision inférieure à 10^{-3} en comparaison avec des mesures effectuées par le Service Central d'Analyse, laboratoire du CNRS. La figure 7.2 montre les concentrations d'iode mesurées par SRCT en fonction des concentrations d'iode mesurées au CNRS à 80 keV. Cette courbe est issue du stage d'Élodie Kerboul. Nous pouvons constater une excellente corrélation entre les données des deux méthodes de mesure.

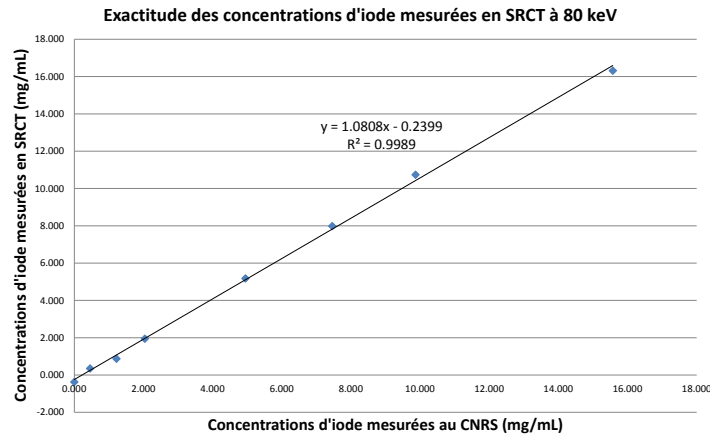


FIGURE 7.2 – Concentrations d'iode mesurées par SRCT en fonction des concentrations d'iode mesurées au CNRS à 80 keV. Mesures du stage d'Élodie Kerboul.

Nous avons d'abord calculé les concentrations d'iode des solutions diluées à partir des images acquises au synchrotron pour les quatre conditions **ESRF₁**, **ESRF₂**, **ESRF₃** et **ESRF₄** en utilisant le calcul développé dans le chapitre 2, paragraphe 2.3.6. Cela a pour intérêt de vérifier si la tomographie quantitative par rayonnement synchrotron est sensible à l'un des paramètres variables

des acquisitions effectuées.

Nous avons ensuite tracé les courbes de sensibilité (UH mesurées en fonction des concentrations d'iode mesurées) mesurées au CHU et à l'ESRF. Elles ont été comparées entre elles et avec la théorie. Finalement, nous avons comparé ces courbes de calibration avec celles obtenues précédemment (cf. chapitre 4, Fig. 4.7), pour vérifier la reproductibilité de ces courbes de calibration et faire une maintenance dans le cas contraire.

7.5 Fantôme Catphan[®] 504

Le fantôme Catphan[®] 504 (The Phantom Laboratory, New York, États-Unis) de conception modulaire, permet l'évaluation des performances maximales pouvant être obtenues des scanners multi-coupes et hélicoïdaux avec un échantillonnage sensitométrique optimisé pour la planification de traitement en radiothérapie. Il mesure 15 cm de diamètre (dimension équivalente à une tête) et contient quatre modules :

- Le module de bruit et d'uniformité CTP486 (Fig. 7.3(d)) : constitué d'un milieu homogène équivalent à l'eau. Il est utilisé pour la mesure de l'uniformité spatiale des unités Hounsfield et du bruit.
- Le module de bas contraste CTP515 (Fig. 7.3(a)) : il comprend des cibles de diamètres variables et de trois niveaux de contraste permettant d'évaluer la sensibilité du système en termes de bas contraste.
- Le module de résolution spatiale CTP528 (Fig. 7.3(b)) : il permet d'évaluer qualitativement et quantitativement la résolution spatiale grâce à une mire de résolution et deux points source (haut et bas contraste).
- Le module de sensitométrie et de géométrie CTP404 (Fig. 7.3(c)) : il comprend des inserts de matériaux de densités variables pour vérifier l'exactitude des nombres CT. Il contient aussi des lames inclinées et des objets de différentes tailles et distances permettant de vérifier l'épaisseur de coupe, la taille de pixels, la géométrie et la symétrie circulaire.

Pour analyser les images de ce fantôme, nous avons utilisé deux logiciels libres d'accès *ImageJ* [Schn 12, Abra 04] et *IQWorks* [IQWo]. *IQWorks* est un logiciel qui analyse semi-automatiquement les images d'un fantôme Catphan[®]. Pour l'adapter à nos besoins, les programmes ont été légèrement modifiés.

7.5.1 Conformité spatiale : Géométrie et dimensions

L'imagerie, le contourage des organes et la planification d'un traitement repose sur la précision des dimensions et des formes. Des distorsions dans l'image peuvent potentiellement causer des erreurs dosimétriques en délivrant une dose inappropriée aux tissus sains. Les dimensions et la conservation géométrique des formes doivent donc être vérifiées.

Le module CT404 du fantôme Catphan[®] possède des objets circulaires de diamètres et distances de séparation connus (cf. Fig. 7.3(c)). Nous vérifions que ces objets sont bien circulaires et que les dimensions données par le constructeur sont bien conservées.

Grâce à ce module, nous vérifions aussi la taille du pixel : il suffit de compter le nombre de pixels séparant deux tiges de Téflon et de diviser la distance réelle (50 mm) par ce nombre.

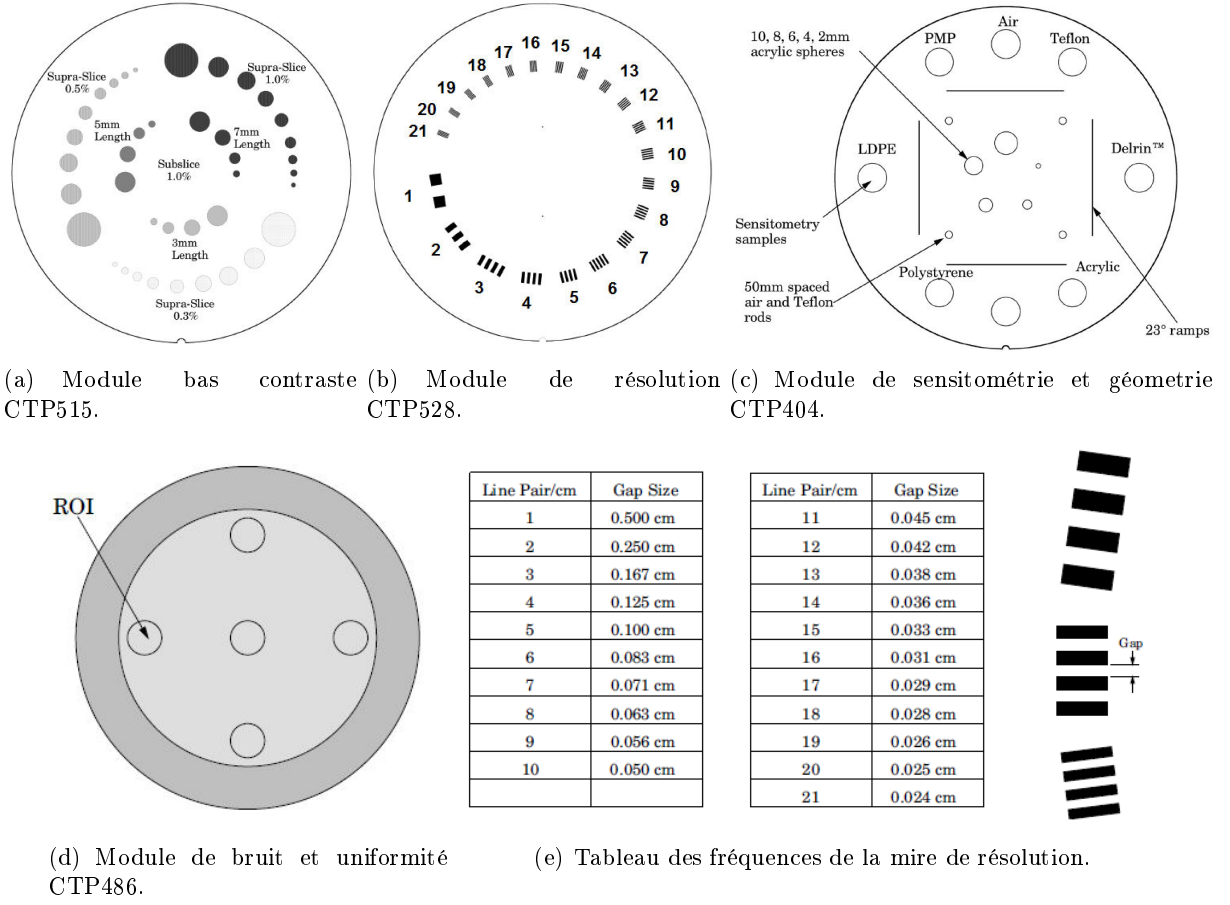


FIGURE 7.3 – Les différents modules du fantôme Catphan® 504 (diamètre externe : 15 cm).

Toutes les distances doivent être conservées à ± 1 mm près sans aucune distorsion spatiale [Muti 03].

7.5.2 Bruit

Définition

Idéalement, quand un objet constitué d'un matériau homogène est imagé avec un scanner tomographique, les valeurs des pixels (Nombres CT) de l'image doivent être uniformes dans tout le fantôme. En réalité, les nombres CT d'une image d'un fantôme homogène fluctuent autour d'une valeur moyenne. Cette variation aléatoire des intensités est définie comme étant le bruit d'une image. De plus, d'autres types de déviations peuvent entrer en jeu tels que du bruit structuré ou des artéfacts.

Le bruit total d'une image peut être décomposé en trois contributions majeures [Amer 77] selon la relation :

$$\text{Bruit} = \sqrt{\text{Bruit}_{\text{quantique}}^2 + \text{Bruit}_{\text{electronique}}^2 + \text{Bruit}_{\text{reconstruction}}^2} \quad (7.3)$$

- Le bruit quantique est dû à la variation du nombre de photons détectés. Il suit une loi de *Poisson* et est inversement proportionnel à la racine carré du nombre de photons collectés.

- Le bruit électronique représente la variation aléatoire du signal du détecteur. Sa contribution relative décroît lorsque le nombre de photons détectés augmente.
- Le bruit de reconstruction est induit lors de la rétro-projection filtrée, par exemple. Il dépend des filtres utilisés et des processus d'interpolation réalisés. En effet, certains filtres vont lisser plus de variations que d'autres plus mous et ainsi réduire le bruit de l'image au détriment de résolution spatiale.

Le bruit total est dominé par le bruit quantique quand les acquisitions sont réalisées correctement. Il a été reporté que le bruit électronique est négligeable pour les installations de scanner modernes [Judy 95]. Le bruit quantique dépend de plusieurs paramètres dont :

$$Bruit_{quantique} \propto \frac{1}{\sqrt{(RS)^3 \times E \times Q \times D \times p \times x}} \quad (7.4)$$

où RS est la résolution spatiale, E l'épaisseur de coupe, Q l'exposition, D la dose, x la taille d'un pixel, et p le pitch en acquisition hélicoïdale .

Il est également sensible à l'algorithme de reconstruction et les filtres de lissage utilisés lors de ce processus.

Mesure du bruit

Il existe plusieurs méthodes pour évaluer le bruit. L'écart-type des valeurs de pixels d'une région d'intérêt dans une zone homogène du fantôme est une indication du bruit de l'image. Pour pouvoir comparer entre les CT scanners de contraste différents, une approche consiste à exprimer le bruit comme un écart-type normalisé par rapport à l'échelle de contraste [Edyv 03] :

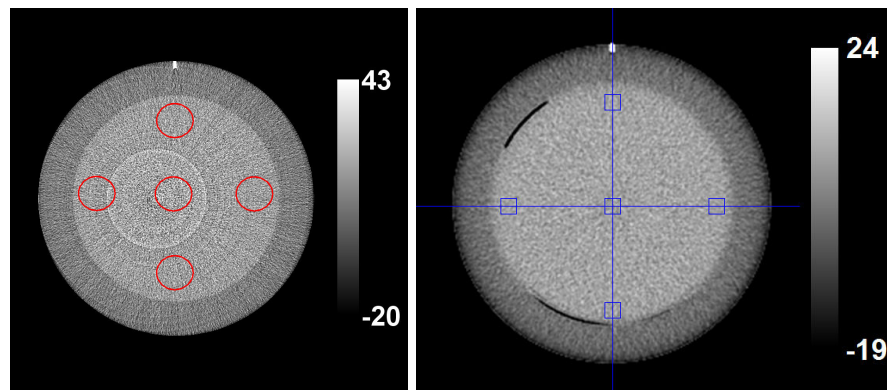
$$Bruit(\%) = \frac{\sigma_m}{CT_m - CT_{air}} \times 100 \quad (7.5)$$

où σ_m est l'écart-type des nombres CT dans une région d'intérêt homogène du matériau m, et CT_m et CT_{air} sont les nombres CT du matériau mesuré et de l'air respectivement.

Les recommandations pour mesurer le bruit selon les deux définitions ci-dessus sont les suivantes :

- Une ROI de diamètre égal à 40% du diamètre du fantôme environ est placée au centre du fantôme pour mesurer l'écart-type [Decr 07, Asso 81].
- Le rapport numéro 32 de l'IPEM (*Institute of Physics and Engineering in Medicine*) recommande de mesurer également le bruit dans une petite ROI de diamètre valant 9 à 20% du diamètre du fantôme pour exclure les artéfacts et tout type de bruit structuré [Edyv 03].

Nous avons constaté la présence d'artéfacts en anneau sur les images issues de la tomographie réalisée au synchrotron comme le montre la figure 7.4(a). Nous n'avons pas réussi à les éliminer complètement.



(a) Artéfacts en anneau sur une image d'une coupe axiale obtenue au synchrotron. (b) ROIs tracées par *IQWorks* au centre et aux positions cardinales du fantôme sur une coupe axiale.

FIGURE 7.4 – ROIs tracées sur une coupe homogène du fantôme pour les mesures de bruit et d'uniformité.

Ces artéfacts peuvent être dus, en partie, à la réponse du détecteur (pixels chauds ou détériorés). Il est normalement possible de corriger en partie cet effet lors de la reconstruction. Deux autres explications sont apportées et peuvent contribuer à cet effet :

- Ces artéfacts apparaissent au centre de l'objet, là où le faisceau est déjà atténué en grande partie par le fantôme et là où le détecteur reçoit peu de signal (photons ou coups). Le bruit statistique l'emporte donc dans ces zones ce qui générerait ce genre d'artéfacts.
- Une autre contribution est due au profil du faisceau illustrée dans la figure 7.5. Étant donné que nous réalisons nos images en demi-acquisition (cf. chapitre 2, section 2.3.2), et dans le but de maximiser le champ de vue, nous utilisons toute la largeur du faisceau et notre centre de rotation est placé aux alentours du pixel numéro 280. Les zones situées entre les pixels 0 et 80, et 280 et 370 reçoivent moins de signal que les zones situées au centre du faisceau (plateau) ce qui engendre des artéfacts.

Un profil horizontal tracé le long du diamètre du fantôme est présenté dans la figure 7.6. Nous pouvons constater que l'amplitude de ces artéfacts est en moyenne 2 fois plus importante que celle du bruit statistique. Dans certains pixels, l'amplitude vaut jusqu'à 3 fois le niveau de bruit.

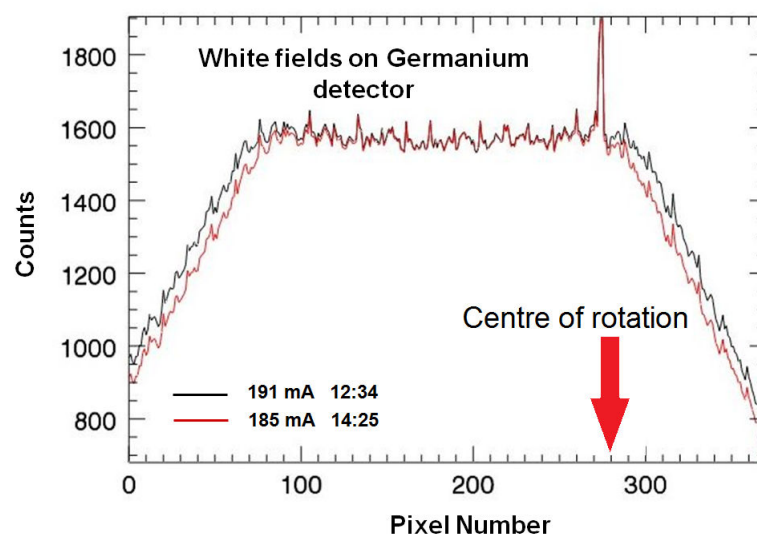


FIGURE 7.5 – Deux profils du faisceau synchrotron sur ID17 enregistrés à deux heures d'intervalle approximativement. Le centre de rotation de la demi-acquisition tomographique est au niveau du pixel 280. L'intensité du faisceau est plus faible dans les zones situées entre les pixels 0 et 80, et les pixels 280 et 370.

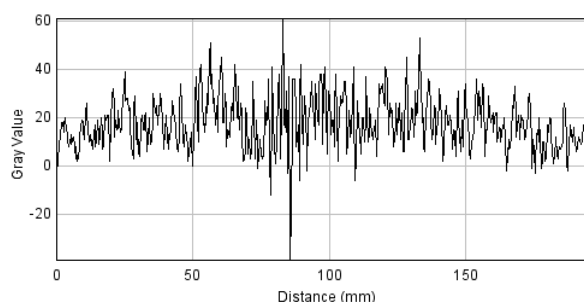


FIGURE 7.6 – Profil horizontal tracé à au niveau du diamètre du fantôme sur une image acquise avec la condition $ESRF_1$. L'amplitude des artefacts vaut 2 à 3 fois l'écart-type (niveau du bruit).

Pour s'affranchir de ces artefacts, nous avons donc décidé de mesurer le bruit dans une petite région d'intérêt comme recommandé dans le rapport No.32 de l'IPEM à l'aide du logiciel *IQWorks* (cf. Fig.7.4(b)).

Tolérances

Le bruit mesuré ne doit pas s'écarter de plus de $\pm 10\%$ de la valeur de base établie par le fabricant lors du contrôle initial [Muti 03, Decr 07].

7.5.3 Uniformité

Définition

L'uniformité représente la variation des nombres CT de l'image d'un milieu homogène dans le champ de balayage. Elle permet de vérifier la constance des nombres CT et reflète l'efficacité des algorithmes de correction de durcissement de faisceau. L'uniformité parfaite est égale à zéro. Elle est définie par [Decr 07] :

$$Uniformite(UH) = NCT_{centre} - NCT_{peripherie}. \quad (7.6)$$

où NCT_{centre} et $NCT_{peripherie}$ sont les nombres CT de régions d'intérêt au centre et en périphérie du fantôme.

Pour pouvoir comparer ce paramètre entre différents scanners, on peut normaliser la variation maximale par rapport à la différence des nombres CT de l'eau et de l'air [Edyv 03]

$$Uniformite(\%) = \frac{NCT_{centre} - NCT_{peripherie}}{NCT_{eau} - NCT_{air}} \times 100 \quad (7.7)$$

Mesure de l'uniformité

Pour mesurer l'uniformité, quatre ROIs d'un diamètre d'au moins 100 pixels ont été placées au centre et aux positions cardinales du fantôme. Elles ne doivent pas dépasser 10% du diamètre du fantôme et leurs bords externes doivent rester à plus de 1 cm du bord interne du fantôme (cf. Fig. 7.4) [Decr 07]. L'uniformité absolue a été mesurée avec *ImageJ* tandis que *IQWorks* a servi pour le calcul de l'uniformité normalisée.

De plus, l'absence d'effet de durcissement de faisceau (cupping) a été vérifiée pour chaque série d'images en traçant deux profils : un premier profil à travers la coupe du module CTP486 en passant par le centre du fantôme et un autre dans une zone homogène d'un fantôme anthropomorphique ("Radiosurgery Head Phantom, Model 605", Computerized Imaging Reference Systems CIRS, Virginie, États-Unis) pour simuler des situations plus complexes que des milieux homogènes.

Tolérances

Les nombres CT moyens des ROIs périphériques ne doivent pas s'écarter de plus de $\pm 5 UH$ du nombre CT moyen de la ROI centrale.

7.5.4 Résolution spatiale

Définition

La résolution spatiale à haut contraste caractérise la capacité à distinguer deux petits objets de fort contraste par rapport au fond proches l'un de l'autre. Elle dépend de l'épaisseur de coupe, des dimensions du détecteur, du champ de vue, du pitch, de la taille du foyer des rayons X , de l'algorithme de reconstruction et du nombre de projections.

La résolution peut être étudiée qualitativement (méthode subjective) ou quantitativement (méthode numérique) [Edyv 03] grâce à des objets de haut contraste sur un fond uniforme.

Méthodes de mesure [Edyv 03, Amer 93, Muti 03]

Test qualitatif

Ce test consiste à observer des mires de résolution régulières constituées de lignes espacées de différentes distances. La résolution est donnée par le nombre de paires de lignes par *cm* le plus élevé que l'on puisse distinguer (cf. Fig 7.3(b) et 7.3(e)). Cette décision dépend de l'utilisateur, de l'éclairage de l'écran et de la pièce ainsi que du fenêtrage. Nous avons noté la valeur de fréquence observée et avons calculé la résolution en *mm*.

Test quantitatif

Pour une mesure plus précise de la résolution, on estime la fonction de modulation de transfert (MTF) qui caractérise le système dans l'espace fréquentiel. C'est la transformée de Fourier de la réponse impulsionnelle du système à une source ponctuelle, "Point Spread Function" (PSF)(cf. Fig. 7.7).

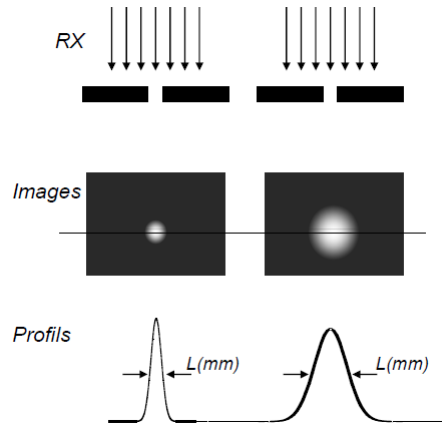


FIGURE 7.7 – Illustration de la fonction d'étalement ponctuelle pour deux systèmes d'imagerie ayant des résolutions différentes. Une faible résolution donne lieu à une PSF plus étalée et en conséquence une plus grande largeur à mi-hauteur.

Le fantôme Catphan[®] possède deux inserts ponctuels en tungstène dans son module de résolution (haut et bas contraste). Le calcul de la MTF a été fait avec *IQWorks*. Pour les comparaisons, nous avons noté les valeurs de la MTF à 90%, 50%, 10% et 2% (haut et bas contraste).

Ces deux méthodes de mesures peuvent être comparées puisque la limite visuelle correspond approximativement égal à la $MTF_{2\%}$ [Asso 81].

Tolérances

La résolution ne doit pas s'écarter de la valeur obtenue lors du contrôle initial effectué par le fabricant.

7.5.5 Épaisseur de coupe

Le module CT404 du fantôme Catphan[®] contient 2 paires de lames inclinées de 23° : Une paire parallèle à l'axe x et une autre à l'axe y (cf. Fig.7.8(a)). Le test de vérification de l'épaisseur de

coupe consiste à tracer un profil sur chacune des lames inclinées. L'épaisseur de coupe est donnée par la relation :

$$z(mm) = FWHM \times \tan(23^\circ) \quad (7.8)$$

où FWHM est la largeur à mi-hauteur du profil tracé et $\tan(23^\circ) = 0.42$ est la tangente de l'angle d'inclinaison.

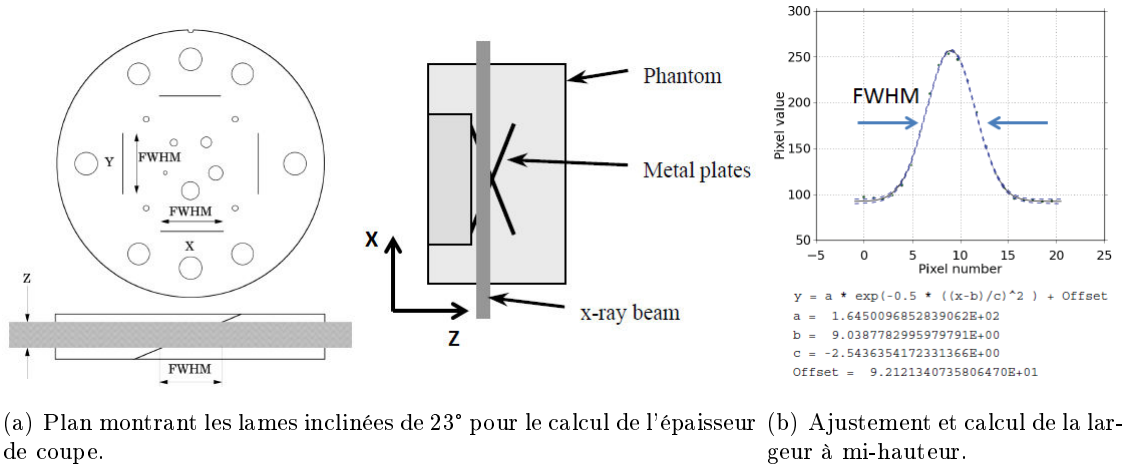


FIGURE 7.8 – Méthode d'estimation de l'épaisseur de coupe de l'image. Un profil est tracé au niveau des lames inclinées d'un angle de 23° . Ce profil est ensuite ajusté par une fonction normale pour extraire la largeur à mi-hauteur.

Le profil de chaque lame a été tracé avec *ImageJ* puis ajusté avec une fonction gaussienne [Phil] pour extraire la largeur à mi-hauteur (cf. Fig. 7.8(b)). Une épaisseur de coupe moyenne est finalement calculée avec les quatre valeurs.

L'épaisseur de coupe calculée ne doit pas s'écarter de plus de 1.5 mm de l'épaisseur prescrite (nominale) [McCo 04].

7.5.6 Résolution à bas contraste

La résolution à bas contraste détermine la capacité du système à discriminer des objets de faible contraste dont la densité diffère très peu du fond. On la détermine par des tests visuels à l'aide d'inserts de tailles et de contrastes décroissants.

Le module CT515 du Catphan[®] 504 possède 6 séries de combinaisons de taille et contraste variables "Supra-Slice" et "Sub-Slice" (cf. Fig. 7.3(a)).

Nous avons compté le nombre d'objets visibles pour chaque série sachant que le nombre total des inserts "Supra-slice" est de 9 tandis que le nombre total d'objets "Sub-slice" est de 4. Nous avons aussi évalué le rapport du contraste sur le bruit (*Contrast-to-noise ratio*, CNR) des deux niveaux de contraste les plus élevés visibles (1%). Diverses définitions pour évaluer ce rapport existent dans la littérature donnant des résultats similaires pour nos données (%Contrast [Inst 10], SNR_{diff} *differential signal to noise ratio* [Beut 00]). Nous avons choisi de donner les résultats de la définition

suivante [Will 13] :

$$CNR = \frac{NCT_{objet} - NCT_{fond}}{\sqrt{\frac{1}{2} \times (\sigma_{objet}^2 + \sigma_{fond}^2)}} \quad (7.9)$$

où NCT est le nombre CT et σ est le bruit ou l'écart-type de la mesure du NCT dans une région d'intérêt uniforme.

7.5.7 Exactitude et linéarité des nombres CT

La calibration des unités Hounsfield est une étape primordiale pour vérifier l'exactitude des nombres CT. Ces paramètres sont vérifiés à l'aide d'inserts composés de différents matériaux. Le fantôme Catphan[®] possède des cibles de Téflon[®], Delrin[®], acrylique, polystyrène, polyéthylène de faible densité (LDPE), polyméthylpentène (PMP) et air (cf. Fig. 7.3(c)).

Les gammes d'unités Hounsfield théoriques et les densités électroniques relatives à l'eau de chaque matériau sont données par le constructeur. Ces valeurs théoriques sont comparées avec les valeurs mesurées à l'aide de *IQWorks* et ne doivent pas dépasser une tolérance de $\pm 4 \text{UH}$. Finalement, la linéarité de la courbe de calibration des nombres CT en fonction de la densité électronique a été vérifiée.

7.6 Fantôme du constructeur *General Electrics (GE)*

Des vérifications supplémentaires du bruit, de l'uniformité, de la résolution spatiale et du bas contraste ont été réalisées avec ce fantôme. Les méthodes de mesure sont très similaires et ont été effectuées selon les recommandations du programme d'assurance qualité effectué au CHU Vaudois à Lausanne [Verd 97].

Chapitre 8

Évaluation des performances du tomomodensitomètre synchrotron et comparaison avec un scanner conventionnel.

Sommaire

8.1	Détermination de l'énergie effective du faisceau synchrotron	157
8.2	Validation de l'exactitude et de la linéarité des nombres CT	158
8.2.1	Exactitude des nombres CT	158
8.2.2	Linéarité des nombres CT	161
8.3	Courbes de calibration en iode	162
8.4	Vérification de la conformité spatiale, la géométrie et les dimensions .	164
8.5	Mesures du bruit	164
8.6	Tests d'uniformité	166
8.7	Résolution spatiale	166
8.7.1	Résolution qualitative	166
8.7.2	Résolution spatiale dans l'espace de Fourier	167
8.8	Exactitude de l'épaisseur de coupe	169
8.9	Résolution à bas contraste	169
8.10	Conclusion	171

Dans ce chapitre, nous étudions les performances de l'imagerie tomomodensitométrique par rayonnement synchrotron (SRCT) et les comparons à celles du scanner conventionnel de radiothérapie du CHU utilisé pour le recrutement des patients en SSRT et la planification des traitements. Les mesures ont été effectuées selon les méthodes et avec le matériel décrits dans le chapitre précédent. Dans une démarche d'assurance qualité, nous confrontons les mesures de ces performances avec les tolérances trouvées dans la bibliographie (rapports de l'AAPM, l'ImPACT, l'IPEM ...).

Étant donné que les deux installations d'imagerie n'utilisent pas les mêmes méthodes, algorithmes et paramètres de calcul, le but principal de cette étude était de faire un "état des lieux"

de ces deux outils d'imagerie tomodensitométrique et de vérifier que les tolérances sont respectées dans les deux cas, sans forcément les comparer en termes de performance.

8.1 Détermination de l'énergie effective du faisceau synchrotron

La Figure 8.1 montre les valeurs de p-value obtenues pour un test de comparaison de Wilcoxon entre les coefficients d'atténuation théoriques (*NIST*) et expérimentaux pour différentes énergies et les conditions expérimentales *ESRF*₁, *ESRF*₂, *ESRF*₃ et *ESRF*₄. Nous constatons que pour chacune des deux épaisseurs de PMMA utilisées (14.5 ou 24.5 cm), il existe un maximum de p-value. Ce maximum est similaire entre deux acquisitions faites avec la même épaisseur de PMMA (*ESRF*₁ et *ESRF*₂ ou *ESRF*₃, *ESRF*₄). L'énergie pour laquelle la p-value est maximale est considérée comme l'énergie effective du faisceau. Nous notons que pour une épaisseur de PMMA de 14.5 cm, l'énergie effective est égale à 81 keV, soit un taux d'harmoniques de 0.625%. Avec 24.5 cm de PMMA, cette énergie est supérieure et vaut 81.8 keV, soit 1.125% d'harmoniques du 3^{eme} ordre pour un monochromateur réglé à 80 keV.

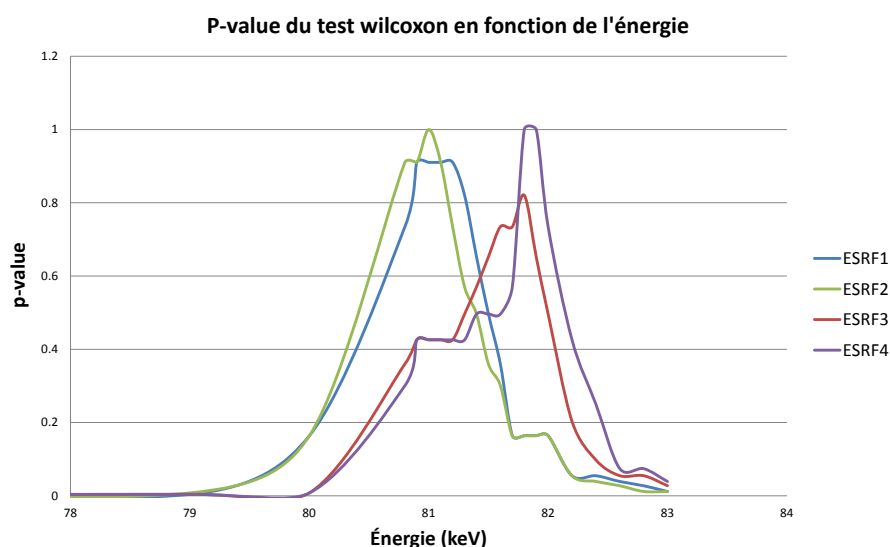


FIGURE 8.1 – Courbes de p-values du test de Wilcoxon en fonction de l'énergie pour les quatre conditions d'acquisition à l'ESRF. Les deux pics observés correspondent à l'énergie effective du faisceau.

Les coefficients d'atténuation théoriques en fonction des coefficients mesurés pour les deux énergies effectives 81 et 81.8 keV sont représentés dans la figure 8.2).

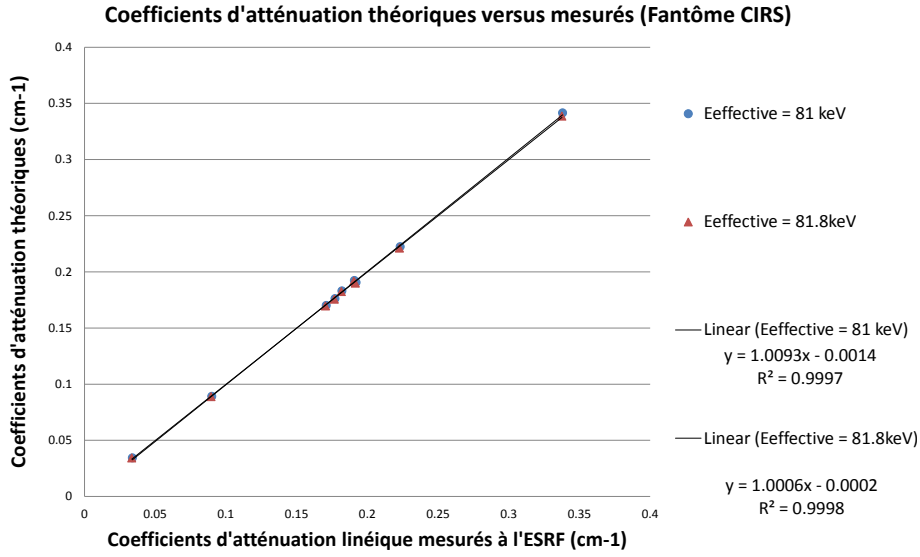


FIGURE 8.2 – Coefficients d'atténuation théoriques aux énergies effectives en fonction des coefficients mesurés au synchrotron. L'ajustement linéaire montre une excellente corrélation ($R^2 > 0.999$).

Nous observons une relation linéaire confirmée par des facteurs de corrélation élevés pour les deux cas ($R^2 = 0.999$).

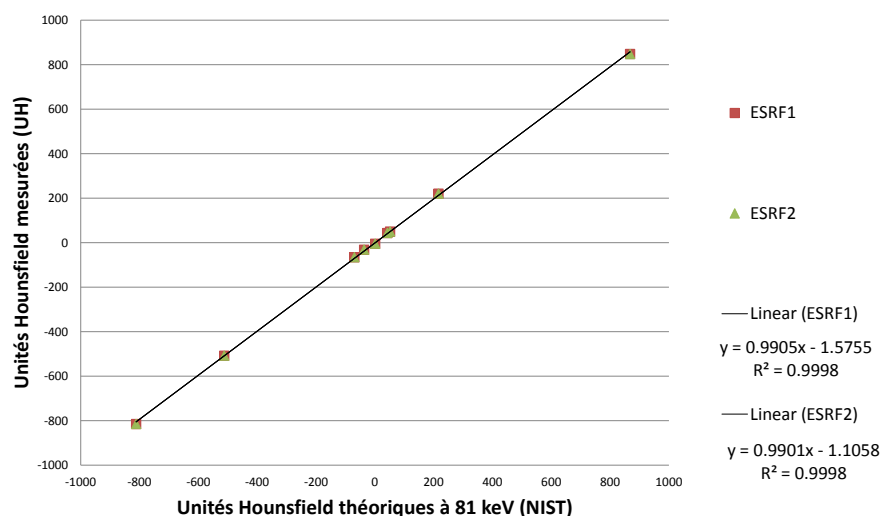
Ces deux énergies effectives ont été utilisées par la suite pour convertir les coefficients d'atténuation linéiques mesurés à l'ESRF en unités Hounsfield ou en concentrations d'iode pour le reste des fantômes et des images patients.

8.2 Validation de l'exactitude et de la linéarité des nombres CT

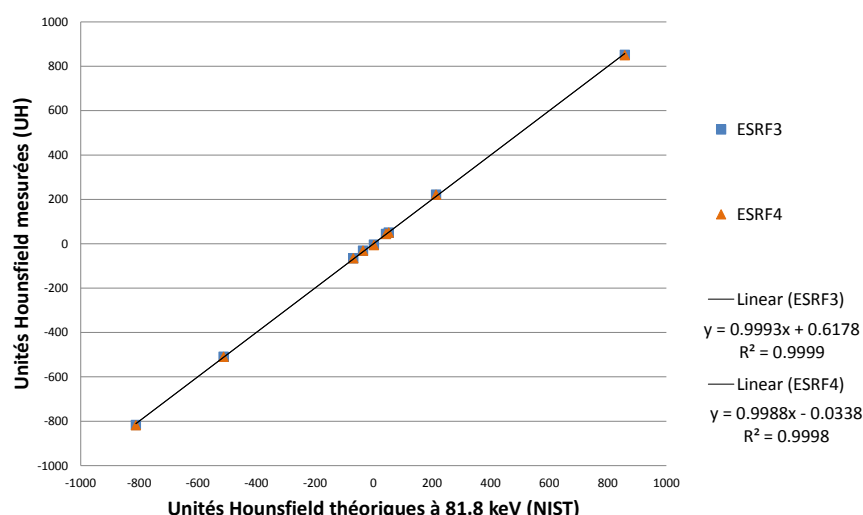
8.2.1 Exactitude des nombres CT

La figure 8.3 montre les nombres CT mesurés en fonction des nombres CT théoriques. Les mesures ont été réalisées avec le fantôme CIRS pour les quatre doses d'imagerie SRCT aux énergies effectives correspondantes **ESRF₁**, **ESRF₂**, **ESRF₃** et **ESRF₄**. Les nombres CT obtenus avec 14.5 cm de PMMA sont comparés avec les UH théoriques à 81 keV (**ESRF₁** et **ESRF₂**). Tandis que les nombres CT obtenus avec 24.5 cm de PMMA sont comparés avec les UH théoriques à 81.8 keV (**ESRF₂** et **ESRF₃**). Nous constatons d'abord que les couples de données expérimentales acquises avec la même épaisseur de PMMA et à différentes vitesses sont similaires. L'ajustement par une droite des quatre conditions expérimentales donne un coefficient directeur proche de 1 et une excellente corrélation. Nous déduisons que les unités Hounsfield ne sont pas sensibles à la variation de la vitesse de rotation et que la SRCT reste quantitative même en diminuant la dose d'un facteur 16 en passant de l'acquisition **ESRF₁** à l'acquisition **ESRF₄**. Nous retenons les valeurs de *UH* obtenues avec **ESRF₁** pour la suite avec une énergie effective de 81 keV.

La figure 8.4 compare les nombres CT mesurés au CHU et à l'ESRF (**ESRF₁**) aux valeurs



(a) Courbes d'exactitude avec 14.5 cm de PMMA et une énergie effective de 81 keV.



(b) Courbes d'exactitude avec 24.5 cm de PMMA et une énergie effective de 81.8 keV.

FIGURE 8.3 – Nombres CT mesurés en SRCT à différentes doses en fonction des nombres CT théoriques. Les mesures ont été réalisées avec le fantôme des densités de référence CIRS. Les ajustements linéaires montrent une excellente exactitude des UH mesurées avec la théorie. Les écart-types sont trop faibles pour être visibles.

théoriques. Les NCT mesurés à l'ESRF sont comparés avec les NCT théoriques à 81 keV, les NCT mesurés au CHU à 120 kV_p sont comparés avec les NCT théoriques à 80 keV. Les écarts des nombres CT entre les valeurs expérimentales et théoriques sont présentés dans le tableau 8.1.

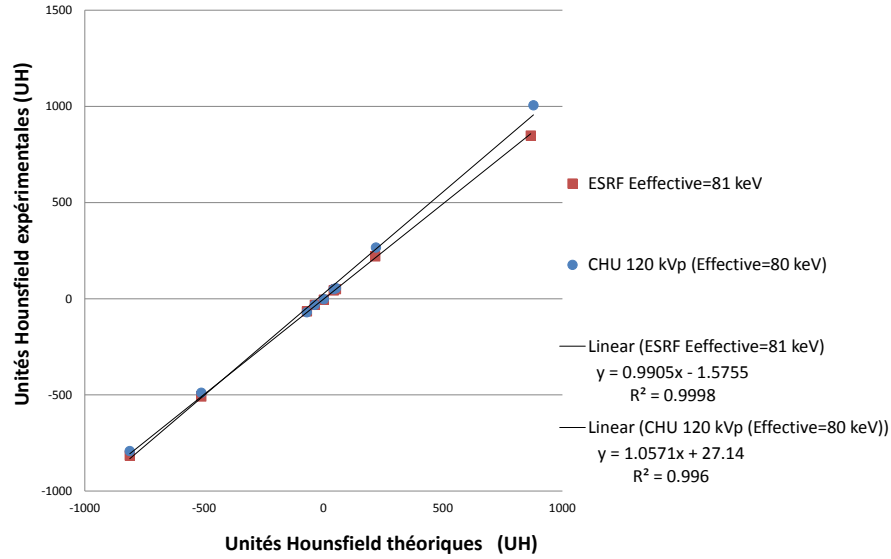


FIGURE 8.4 – Nombres CT mesurés au CHU et à l’ESRF en fonction des nombres CT théoriques. Mesures réalisées avec le fantôme des densités de référence CIRS au CHU et à l’ESRF. Les écart-types sont trop faibles pour être visibles..

Tissu	$UH_{th,81keV}$	$UH_{mes,ESRF}$	$UH_{th} - UH_{ESRF}$	$UH_{th,80keV}$	$UH_{mes,CHU,120kVp}$	$UH_{th} - UH_{CHU}$
Lung (inhale) Equivalent	-811.8	-815.1 ± 3.8	3.3	-812.0	-791.8 ± 4.0	-20.2
Lung (Exhale) Equivalent	-512.3	-508.1 ± 3.7	-4.2	-512.3	-488.7 ± 4.6	-23.6
Adipose Equivalent Electron Density Plug	-69.5	-65.5 ± 2.1	-4.3	-70.3	-70.2 ± 1.1	-0.1
Breast (50% Gland / 50% Adipose)	-36.6	-31.7 ± 3.5	-5.0	-37.1	-31.9 ± 1.0	-5.2
Solid Water	1.0	-4.9 ± 4.4	-5.9	1.1	-2.2 ± 1.3	3.3
Muscle Equivalent Electron Density Plug	42.3	43.3 ± 4.1	-1.1	42.3	49.8 ± 1.4	-7.5
Liver Equivalent Electron Density Plug	51.7	49.9 ± 2.3	1.8	51.8	55.0 ± 1.4	-3.3
Solid Trabecular Bone (200 mg/cc HA)	216.2	220.3 ± 2.7	-4.1	219.1	266.3 ± 1.1	-47.1
Solid Dense Bone (800 mg/cc HA)	867.6	848.2 ± 5.9	19.4	878.8	1005.7 ± 8.7	-126.9

Tableau 8.1 – Nombres CT mesurés (UH_{mes}) en tomodensitométrie synchrotron et CHU comparés aux nombres CT théoriques (UH_{th}) pour différents tissus du fantôme CIRS. Les UH mesurées en SRCT avec 14.5 cm de PMMA ($ESRF_1$) sont comparées avec les UH théoriques à l’énergie effective égale à 81 keV. Les UH mesurées au CHU à 120 kV_p sont comparées aux UH théoriques à 80 keV

Nous observons d’abord, un meilleur accord entre les nombres CT (NCT) mesurés en SRCT et la théorie, que pour les NCT mesurés au CHU. L’ajustement des points du CHU par une droite donne un coefficient directeur proche de 1 mais une ordonnée à l’origine très différente de zéro (27 UH) (cf. Fig. 8.4).

Au CHU, des écarts absolus éloignés de la valeur de tolérance (± 5 UH) sont observés pour les poumons et l’os. En réalité, nous ne connaissons pas les coefficients d’atténuation exacts au CHU car il s’agit d’un faisceau polychromatique. La comparaison avec des valeurs théoriques données pour un faisceau monochromatique avec les valeurs d’UH expliquerait donc ces différences. La différence est particulièrement importante dans l’os dense où le phénomène de durcissement de faisceau n’est pas négligeable. De plus, le nombre CT des tissus osseux, situés au-delà de 300 UH, est connu pour être très dépendant de l’énergie du faisceau (cf. Fig. 8.5).

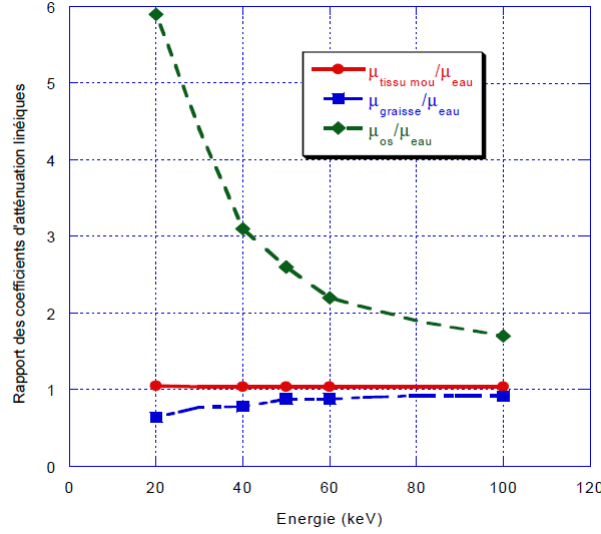


FIGURE 8.5 – Coefficients d’atténuation relatifs à l’eau de différents tissus en fonction de l’énergie. Le coefficient de l’os varie particulièrement avec l’énergie [Inst 08].

À l’ESRF, les écarts absolus sont proches de la valeur de tolérance sauf pour l’os dense. Ceci pourrait être dû à la densité élevée de ce matériau qui favorise le renforcement du taux d’harmoniques dans le faisceau synchrotron (cf. chapitre 2, section 2.2.3). Il est possible de corriger cet effet pour des densités aussi élevées en évaluant le taux d’harmoniques introduit.

Au vu de ces résultats, nous pouvons considérer qu’en SRCT, les valeurs des unités Hounsfield sont exactes quelles que soient la vitesse de rotation et l’épaisseur de PMMA en considérant l’énergie effective du faisceau.

Cette conclusion est confirmée par les mesures d’exactitude réalisées avec la fantôme Catphan®. La figure 8.6 montre les courbes de calibrations des UH mesurées en SRCT et avec le scanner CT conventionnel au CHU. Dans tous les cas, les valeurs mesurées pour chaque matériau restent dans l’intervalle d’unités Hounsfield indiqué par le constructeur (courbes bleues en pointillé).

8.2.2 Linéarité des nombres CT

La variation des nombres CT en fonction des coefficients d’atténuation linéique a été étudiée et ajustée par une droite pour chacune des trois séries : valeurs théoriques, mesures ESRF et mesures CHU. Les données expérimentales ainsi que les paramètres de fit sont représentés dans la figure 8.7. Les paramètres d’ajustement montrent une excellente linéarité pour les trois jeux de données. Les constantes d’ajustement des données du CHU sont plus écartées de la théorie que celles de l’ESRF. Ce décalage est dû au faisceau polychromatique et à la forte dépendance de l’os en fonction de l’énergie du faisceau.

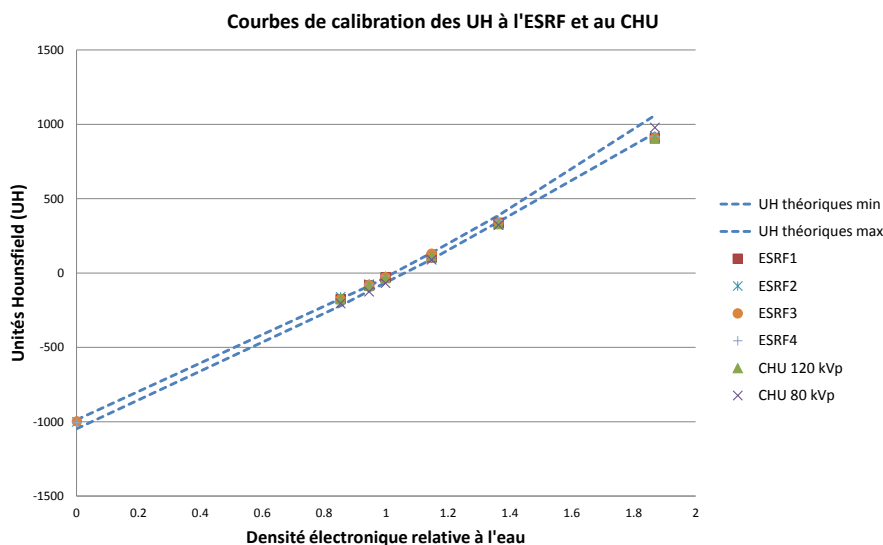


FIGURE 8.6 – Courbes de calibrations des nombres CT en fonction des densités relatives à l'eau obtenues avec la fantôme Catphan®.

8.3 Courbes de calibration en iode

Pour déterminer l'exactitude des concentrations d'iode mesurées en SRCT, il aurait fallu mesurer les concentrations des solutions d'iode imagées avec une autre technique et comparer les résultats. Cette étape n'a pas été refaite récemment. Cependant, une courbe issue du stage d'Élodie Kerboul présentée dans la partie matériel et méthodes (Fig. 7.2), montre une grande précision des concentrations mesurées en SRCT.

Le tableau 8.2 montre les concentrations d'iode mesurées en SRCT pour les différentes acquisitions effectuées à l'ESRF ($ESRF_1$, $ESRF_2$, $ESRF_3$ et $ESRF_4$). Nous constatons que la variation de la vitesse de rotation et de l'épaisseur de PMMA n'a aucun effet sur la détermination des concentrations d'iode par SRCT. Pour la suite de l'étude, nous retenons donc les valeurs de concentrations déterminées pour la condition **ESRF₁**.

La figure 8.8 montre les courbes de sensibilité ; nombres CT en fonction des concentrations d'iode, pour plusieurs acquisitions. Les courbes théoriques sont également présentées.

Nous constatons que la courbe de calibration mesurée à l'ESRF est en accord avec la théorie. Les NCT mesurés au CHU à 120 kV_p sont toujours supérieurs aux nombres théoriques et la différence croît quand la concentration augmente. Cette différence est due au calcul des NCT théoriques en utilisant μ_{eau} pour une seule énergie et à la forte dépendance des matériaux denses de l'énergie du faisceau.

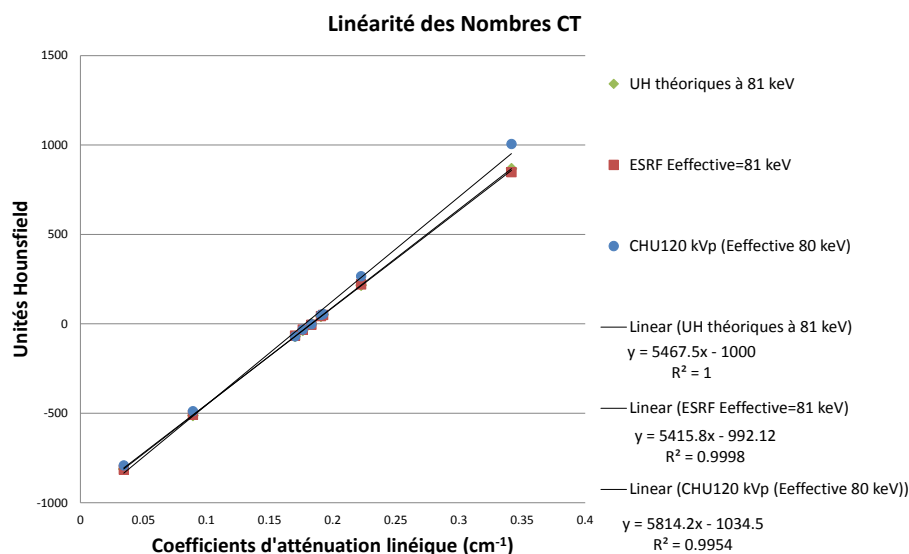


FIGURE 8.7 – Nombres CT en fonction des coefficients d'atténuation linéique pour les matériaux du fantôme CIRS. Les paramètres d'ajustement montrent la linéarité de ces courbes de calibration.

Concentrations d'iode \pm Ecart-type (mg/mL)				
Nominales	$ESRF_1$	$ESRF_2$	$ESRF_3$	$ESRF_4$
0	0.03 ± 0.26	-0.03 ± 0.84	-0.03 ± 0.84	0.04 ± 0.70
1	1.05 ± 0.27	1.04 ± 0.79	1.04 ± 0.79	1.06 ± 0.69
2	2.00 ± 0.29	2.02 ± 0.82	2.02 ± 0.81	2.01 ± 0.75
3	3.03 ± 0.27	3.05 ± 0.82	3.05 ± 0.81	3.01 ± 0.74
4	4.17 ± 0.25	4.14 ± 0.82	4.14 ± 0.81	4.18 ± 0.71
4.5	4.54 ± 0.27	4.48 ± 0.85	4.48 ± 0.84	4.49 ± 0.72
5	5.17 ± 0.29	5.08 ± 0.82	5.08 ± 0.81	5.10 ± 0.69
5.5	5.56 ± 0.24	5.49 ± 0.83	5.49 ± 0.82	5.51 ± 0.67
6	6.11 ± 0.27	6.12 ± 0.41	6.08 ± 0.82	6.12 ± 1.38
6.5	6.77 ± 0.27	6.78 ± 0.39	6.76 ± 0.87	6.81 ± 1.34
7	7.07 ± 0.28	7.09 ± 0.38	7.09 ± 0.85	7.07 ± 1.48
8	7.95 ± 0.29	7.904 ± 0.38	7.90 ± 0.85	8.02 ± 1.40
9	8.799 ± 0.28	9.00 ± 0.39	8.95 ± 0.87	9.07 ± 1.32
10	9.78 ± 0.29	9.77 ± 0.37	9.76 ± 0.84	9.83 ± 1.32
11	11.63 ± 0.27	11.64 ± 0.39	11.64 ± 0.85	11.67 ± 1.40

Tableau 8.2 – Concentrations d'iode mesurées en SRCT pour différentes valeurs de dose.

Finalement, toutes les courbes respectent une loi linéaire sauf la courbe CHU à 80 kV_p (champ "head"), utilisée pour les mesures cinétiques de l'iode. Celle-ci oscille autour des valeurs théoriques données à 53.33 keV (2/3 de 80 kV_p). L'explication de cette non linéarité est donnée dans le chapitre 4, section 4.7. Les courbes sont similaires et présentent les mêmes comportements et type de variations.

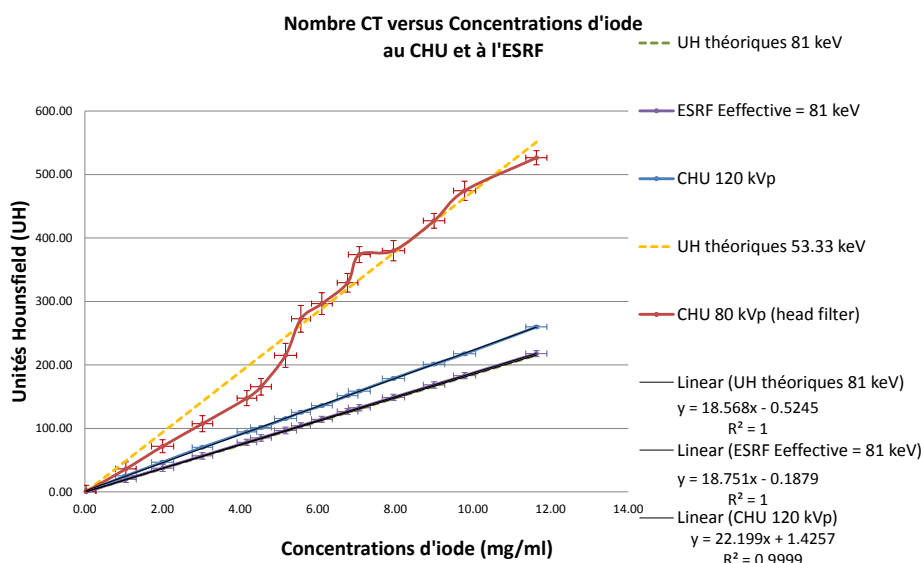


FIGURE 8.8 – Courbes de calibration théoriques et mesurées : Nombres CT en fonction des concentrations d'iode obtenus au CHU et à l'ESRF aux énergies correspondantes. La courbe théorique à 81 keV (vert en pointillé) est parfaitement superposée à celle de l'ESRF à l'énergie effective de 81 keV.

8.4 Vérification de la conformité spatiale, la géométrie et les dimensions

Pour toutes les acquisitions au CHU et en SRCT, aucune distorsion des objets n'a été observée. De plus, les dimensions du fantôme Catphan[®] étaient toujours correctes et dans les limites de tolérance fixée à ± 1 mm.

Les tailles de pixels, calculées à partir du nombre de pixels comptés sur une distance connue, sont données dans le tableau 8.3. Nous constatons que les tailles des pixels mesurées sont en accord avec les valeurs théoriques pour toutes les acquisitions au CHU et à l'ESRF).

Dimensions (mm)	ESRF ₁	ESRF ₂	ESRF ₃	ESRF ₄	ESRF ₅	CHU _{120kVp}	CHU _{80kVp}
Taille pixel	0.3356	0.3378	0.3356	0.3333	0.9804	0.9677	0.4854
Taille pixel théorique	0.3360	0.3360	0.3360	0.3360	0.9770	0.9800	0.4900
Différence relative (%)	0.13	0.55	0.13	0.79	0.35	1.26	0.93

Tableau 8.3 – Dimensions des pixels mesurées et théoriques pour les différentes acquisitions au CHU et en SRCT. La taille du pixel est mesurée en comptant le nombre de pixels sur une distance connue du fantôme Catphan[®].

8.5 Mesures du bruit

Nous avons mesuré le bruit selon deux définitions : le bruit défini comme l'écart-type dans une région d'intérêt et le bruit normalisé (cf. chapitre 7, paragraphe 7.5.2). Les valeurs de bruit sont

présentées dans le tableau 8.4.

Bruit	ESRF ₁	ESRF ₂	ESRF ₃	ESRF ₄	ESRF ₅	CHU _{120kVp}	CHU _{80kVp}
Bruit (<i>UH</i>)	9.01	12.19	28.62	41.77	6.47	1.80	10.46
Bruit normalisé (%)	0.91	1.33	2.97	5.00	0.76	0.24	1.03

Tableau 8.4 – Valeurs mesurées du bruit des images selon les deux définitions pour les différentes acquisitions.

Nous remarquons d’abord, que le bruit est plus élevé pour toutes les acquisitions effectuées en SRCT par rapport à l’acquisition du CHU à 120 *kV_p*. Ce résultat était attendu puisque les paramètres d’acquisition des deux systèmes sont différents : la taille du pixel du scanner est 3 fois plus grande que celle de notre détecteur, l’épaisseur de coupe au CHU est égale à 2.5 *mm* contre 2 *mm* pour nos images en SRCT. De plus les images CHU sont acquises en mode hélical (pitch = 0.562) tandis que les images ESRF sont acquises en mode axial (pitch = 1). Sachant que le bruit est inversement proportionnel à la racine carrée de l’épaisseur de coupe et du pitch et inversement proportionnel à la taille du pixel, on aurait du mesurer un bruit 2.5 fois plus important pour l’acquisition *ESRF₁* (à dose égale).

En réalité, le lien entre les bruits des deux installations est plus compliqué que ce simple calcul. Ces valeurs de bruit sont à manipuler et à interpréter avec précautions. En effet, les acquisitions **ESRF₁** et **CHU_{120kVp}** sont effectuées à doses égales mais d’autres paramètres dont dépend le bruit, ne sont pas ou ne peuvent pas être fixés sur les deux installations de la même manière. Notamment, entre les deux acquisitions, les filtres utilisés lors de la reconstruction par rétroprojection filtrée ne sont probablement pas les mêmes. Les algorithmes de reconstruction (demi-acquisition à l’ESRF) et d’interpolation sont différents aussi. De plus, le faisceau est polychromatique au scanner du CHU et monochromatique à l’ESRF. Le détecteur Germanium utilisé à l’ESRF pour les acquisitions tomographiques est optimisé pour une énergie égale à 33 *keV* plutôt que 80 *keV*. Nous ne pouvons donc pas conclure en disant que le bruit des images CHU est moindre. Pour pouvoir comparer directement, il faudrait faire une étude plus poussée où on fait varier les filtres utilisés, la méthode de reconstruction, l’épaisseur de coupe, le pitch, la taille du pixel, le nombre de projections et d’autres facteurs dont dépend le bruit pour les deux systèmes d’imagerie. Ces mesures sont données simplement à titre indicatif pour les conditions réellement utilisées pour l’imagerie des patients en SSRT.

D’autre part, nous remarquons que l’acquisition du CHU à 80 *kV_p* présente un bruit trop élevé par rapport au reste des acquisitions. En effet, elle est faite à très faible dose en comparaison aux autres images (6 *mGy* contre 100 *mGy*) puisque ses paramètres sont utilisés pour un long suivi temporel du produit de contraste.

Finalement, nous constatons qu’en diminuant la dose des acquisitions ESRF d’un facteur *N* (en passant de *ESRF₁* à *ESRF₄*), le bruit croît bien pour les deux définitions selon \sqrt{N} pour les acquisitions *ESRF₂* et *ESRF₃* (cf. Tableau 8.5). Pour l’acquisition *ESRF₄*, le bruit calculé à partir de cette loi est sous-estimé par rapport aux valeurs mesurées. À une dose aussi faible, d’autres sources de bruit que le bruit quantique peuvent primer.

Bruit $\times \sqrt{N}$	ESRF ₂	ESRF ₃	ESRF ₄
Bruit ESRF ₁ $\times \sqrt{N}$ (UH)	1.29	2.57	3.64
Bruit ESRF ₁ normalisé $\times \sqrt{N}$ (%)	12.74	25.48	36.04

Tableau 8.5 – Valeurs du bruit calculées à partir du bruit de l’acquisition référence ESRF₁ selon une loi de décroissance en \sqrt{N} .

Toutes ces mesures de bruit ont aussi été vérifiées avec le fantôme GE. Les mêmes variations en fonction de la dose ont été observées (données non présentées).

8.6 Tests d’uniformité

Le tableau 8.6 présente les mesures d’uniformité calculées selon deux définitions (écart ou écart normalisé).

Uniformité	ESRF ₁	ESRF ₂	ESRF ₃	ESRF ₄	ESRF ₅	CHU _{120kVp}	CHU _{80kVp}
Uniformité (UH)	2.31	0.49	-4.54	-1.98	2.30	-0.78	0.31
Uniformité normalisée (%)	0.20	0.07	0.12	-0.08	0.14	-0.06	0.26

Tableau 8.6 – Valeurs d’uniformité des nombres UH selon les deux définitions pour les différentes acquisitions.

Nous pouvons voir qu’en général, l’uniformité des acquisitions faites en SRCT présente des valeurs plus élevées que pour les acquisitions faites avec un scanner conventionnel au CHU. Ceci est dû aux artefacts non corrigés présentés dans l’image 7.4(a) qui sont inévitables par la méthode de mesure conventionnelle et réglementaire de l’uniformité. Mais nous pouvons difficilement dire que l’uniformité est moins bonne à l’ESRF car les valeurs trouvées sont faibles, et il est important de noter l’absence de correction du durcissement de faisceau en SRCT.

Cependant, nous constatons que pour toutes les acquisitions, l’uniformité est comprise dans les marges de tolérance de ± 5 UH.

Tous les profils tracés pour les diverses acquisitions à travers le fantôme Catphan et le fantôme anthropomorphe ont montré que l’effet de "cupping" est absent, c’est à dire que les coefficients d’atténuation mesurés au centre de l’objet et en périphérie sont les mêmes dans tous les cas. Nous déduisons aussi que cet effet naturellement présent en scanographie conventionnelle est bien corrigé.

8.7 Résolution spatiale

8.7.1 Résolution qualitative

La figure 8.9 montre trois coupes scanner du module de résolution du fantôme Catphan® pour les conditions ESRF₁, ESRF₅ et CHU_{120kVp}.

À contraste égal, nous pouvons distinguer de plus grandes fréquences sur les images ESRF que sur les images CHU. Nous pouvons lire jusqu’à 1.3 paires de lignes par mm (pl/mm) pour la condition

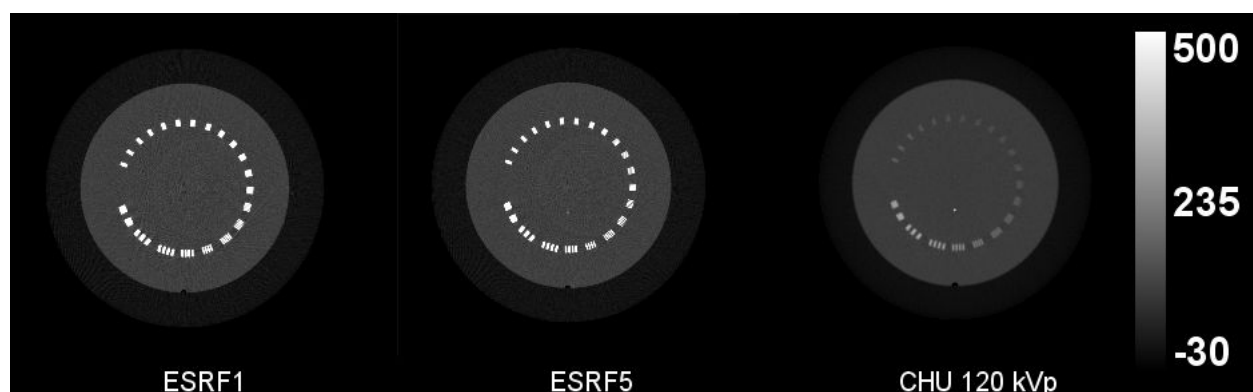


FIGURE 8.9 – Trois coupes CT axiales montrant les mires de résolution du fantôme Catphan[®] pour les trois acquisitions $ESRF_1$, $ESRF_5$ et CHU_{120kVp} . L'échelle de contraste des trois images est la même.

ESRF₁, 0.7 paires de lignes pour le cas de la condition **ESRF₅** et 0.5 pl/mm pour le **CHU_{120kVp}**. Une détérioration de la résolution est donc observée en interpolant les images **ESRF₁** à **ESRF₅**. Ce dernier résultat était attendu puisqu'on avait augmenté la taille des voxels dans les trois dimensions.

Les valeurs subjectives de résolution spatiale sont données pour toutes les acquisitions dans le tableau 8.7.

Résolution subjective	ESRF ₁	ESRF ₂	ESRF ₃	ESRF ₄	ESRF ₅	CHU _{120kVp}	CHU _{80kVp}
Fréquence (paires de lignes/mm)	1.3	1.3	1.3	1.2	0.7	0.5	0.7
Résolution en mm	0.8	0.8	0.8	0.8	1.4	2.0	1.4

Tableau 8.7 – Résolutions des différentes acquisitions relevées en visualisant les mires de résolution du fantôme Catphan[®].

Nous remarquons que la résolution ne varie pas beaucoup entre les différentes acquisitions ESRF sauf pour la condition **ESRF₅**. Cette observation est cohérente car seule la dose change entre ces acquisitions.

Finalement, l'acquisition **CHU_{80kVp}** montre une résolution supérieure à **CHU_{120kVp}** due à une taille de pixel plus faible.

8.7.2 Résolution spatiale dans l'espace de Fourier

La figure 8.7.2 montre des exemples de fonctions de modulation de transfert (MTF) calculées à haut et bas contrastes pour les séries $ESRF_1$ et CHU_{120kVp} .

Nous remarquons d'abord que la MTF décroît quand la fréquence augmente. Un comportement attendu puisque les hautes fréquences correspondent aux faibles résolutions. Nous constatons qu'en passant de la MTF à haut contraste à la MTF à bas contraste, la MTF se dilate et la résolution se

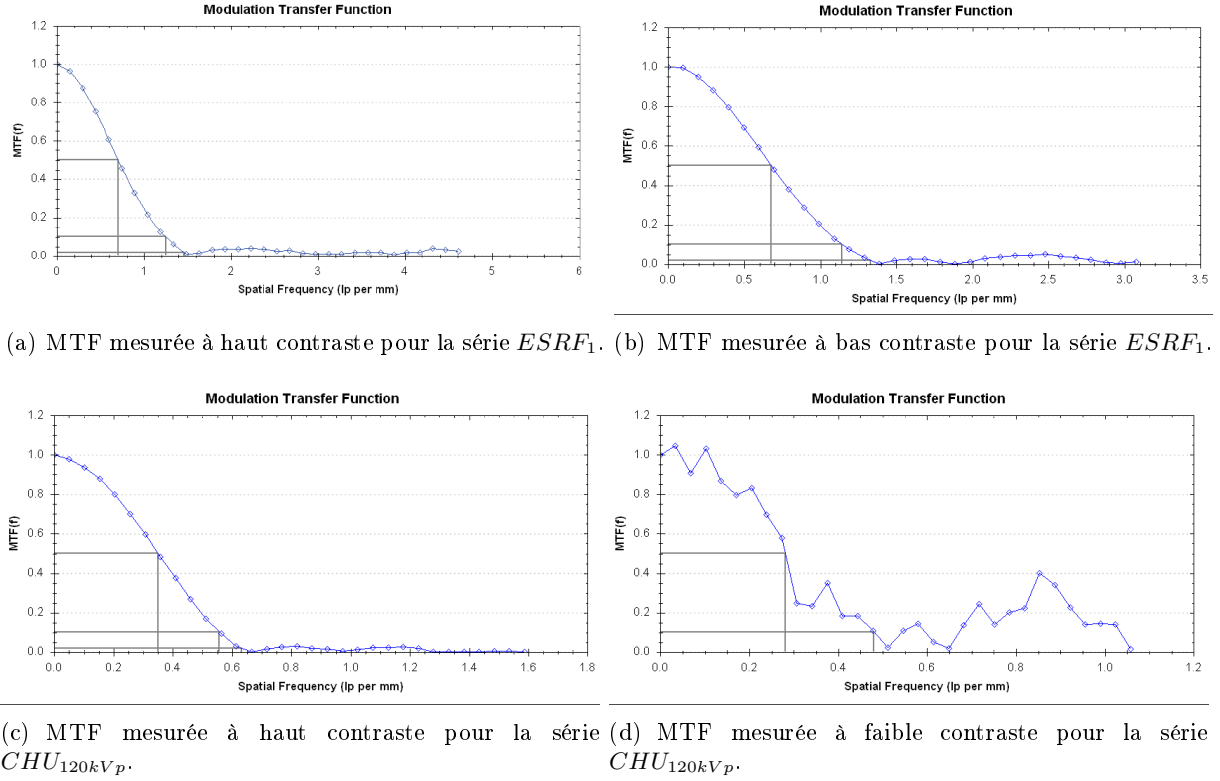


FIGURE 8.10 – Fonctions de modulation de transfert, haut et bas contrastes, mesurées sur les images $ESRF_1$ et CHU_{120kVp} .

dégrade. Les MTF calculées à l'ESRF à haut et bas contrastes sont meilleures que celles du CHU car leurs largeurs sont plus faibles. De plus, à bas contraste, la MTF du CHU est très bruitée.

Le tableau 8.8 donne les valeurs des MTF à 2, 10, 50 et 90% en paires de lignes par mm pour toutes les acquisitions.

Fréquence (paires de lignes/mm)	$ESRF_1$	$ESRF_2$	$ESRF_3$	$ESRF_4$	$ESRF_5$	CHU_{120kVp}	CHU_{80kVp}
MTF _{2%} haut contraste	1.46	1.47	1.47	1.47	-	0.63	0.93
MTF _{2%} faible contraste	1.30	1.29	1.31	1.34	-	0.51	0.85
MTF _{10%} haut contraste	1.25	1.25	1.24	1.26	0.717	0.56	0.65
MTF _{10%} faible contraste	1.14	0.14	0.13	1.14	0.728	0.55	0.95
MTF _{50%} haut contraste	0.70	0.70	0.68	0.68	0.43	0.35	0.39
MTF _{50%} faible contraste	0.68	0.68	0.65	0.65	0.302	0.28	0.34
MTF _{90%} haut contraste	0.30	0.30	0.30	0.15	0.204	0.10	0.10
MTF _{90%} faible contraste	0.30	0.20	0.20	0.20	0.034	0.14	0.07

Tableau 8.8 – Valeurs de la fonction de modulation de transfert à 2, 10, 50 et 90% données en paires de lignes par mm pour toutes les acquisitions.

Comme mesuré qualitativement dans la section précédente, la MTF ne varie pas entre les acquisitions $ESRF_1$, $ESRF_2$, $ESRF_3$ et $ESRF_4$.

De plus, la MTF de $ESRF_5$ montre que la résolution de cette acquisition est réduite par rapport aux autres acquisitions faites à l'ESRF. En effet, la résolution spatiale dépend de l'épaisseur de coupe et de la taille des pixels. En augmentant l'épaisseur de coupe de 2 à 2.5 mm et les dimensions des pixels de 0.336 à 0.977 mm, nous perdons un peu en résolution spatiale. Malgré cela, les valeurs de résolution restent supérieures que celles des acquisitions du CHU.

Finalement, nous remarquons que les valeurs de fréquences du tableau 8.7 notées en visualisant les mires de résolution correspondent bien aux valeurs de $MTF_{2\%}$, limite visuelle détectée par l'œil, pour toutes les acquisitions.

8.8 Exactitude de l'épaisseur de coupe

Le tableau 8.9 résume les épaisseurs de coupe mesurées pour toutes les acquisitions effectuées.

Épaisseur de coupe (mm)	ESRF ₁	ESRF ₂	ESRF ₃	ESRF ₄	CHU _{120kVp}	CHU _{80kVp}
Nominale	2.00	2.00	2.00	2.00	2.50	5.00
Mesurée	1.72	1.73	1.73	1.72	2.55	5.00

Tableau 8.9 – Épaisseur de coupe mesurée avec le fantôme Catphan[®] pour différentes acquisitions. L'épaisseur nominale est indiquée pour la comparaison.

La comparaison de ces valeurs mesurées avec les épaisseurs de coupe nominales indique un écart de 0.05 mm pour l'acquisition à 120 kV_p au CHU et un maximum d'écart de 0.3 mm environ pour les acquisitions à l'ESRF. L'écart de l'épaisseur de coupe en SRCT correspond à la taille d'un seul pixel du détecteur (0.335 mm). Nous pouvons difficilement faire mieux. Dans tous les cas, les écarts restent largement dans les limites de tolérance recommandées (1.5 mm).

Ce contrôle a également été effectué avec le fantôme du constructeur *General Electrics*. Les mesures sont moins fines sur ce fantôme puisqu'elle permettent de relever des valeurs graduées avec un pas de 0.5 mm. Les résultats de mesure des épaisseurs de coupe sur toutes les acquisitions avec ce fantôme étaient aussi en accord avec la prescription (données non illustrées).

8.9 Résolution à bas contraste

La figure 8.11 montre trois coupes scanner du fantôme Catphan[®] dont les contrastes ont été égalisés pour chacune des trois conditions d'acquisitions **ESRF₁**, **ESRF₅** et **CHU_{120kVp}**.

Nous constatons qu'à dose égale, nous pouvons visualiser plus de structures de faible contraste en CT conventionnel au CHU à 120 kV_p à cause du bruit élevé des images ESRF et que le contraste entre ces structures et le fond est plus élevé au CHU. Nous remarquons une légère détérioration de l'image **ESRF₅** due aux interpolations effectuées lors du *rescaling* des images **ESRF₁**.

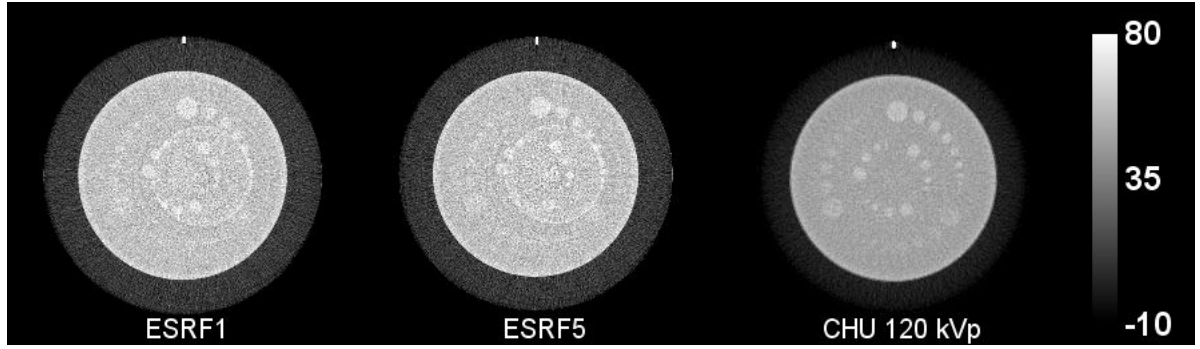


FIGURE 8.11 – Trois coupes CT axiales du module de bas contraste pour les trois acquisitions $ESRF_1$, $ESRF_5$ et CHU_{120kVp} . L'échelle de contraste des trois images a été égalisée.

La tableau 8.10 résume le nombre total d'inserts de bas contraste visualisés avec le fantôme Catphan[®].

Résolution bas contraste	$ESRF_1$	$ESRF_2$	$ESRF_3$	$ESRF_4$	$ESRF_5$	CHU_{120kVp}	CHU_{80kVp}
Supra-slice 1%	7	9	4	0	7	8	5
Supra-slice 0.5%	6	0	0	0	6	6	1
Supra-slice 0.3%	1	0	0	0	0	4	0
Sub-slice 1%	3	4	0	0	4	4	3
Sub-slice 0.5%	3	3	1	0	3	4	3
Sub-slice 0.3%	3	2	0	0	2	4	0

Tableau 8.10 – Nombre d'objets de bas contraste visualisés subjectivement en modifiant le fenêtrage des images.

Nous constatons d'abord que le nombre d'inserts visualisés en SRCT ($ESRF_1$ et $ESRF_5$) est généralement plus faible que le nombre d'objets visualisés au CHU à 120 kV_p . En SRCT, le nombre d'objets que l'on peut distinguer décroît avec la dose et devient nul à très faible dose ($ESRF_4$).

Le tableau 8.11 montre que le rapport du contraste sur le bruit de l'acquisitions à 120 kV_p au CHU est plus élevé que les mesures en SRCT.

Signal/bruit	$ESRF_1$	$ESRF_2$	$ESRF_3$	$ESRF_4$	$ESRF_5$	CHU_{120kVp}	CHU_{80kVp}
Supra-slice 1%	1.19	0.70	0.38	-	1.25	3.64	0.93

Tableau 8.11 – Rapports contraste sur bruit de la résolution à bas contraste mesurés sur le plus gros objet (1%) du module CTP515 du fantôme Catphan[®].

8.10 Conclusion

Cette étude a permis d'évaluer les performances du tomodensitomètre synchrotron et du scanner conventionnel de radiothérapie. Ces deux installations sont utilisées pour l'imagerie et la radiothérapie des patients à des moments différents des démarches d'inclusion et de traitement en radiothérapie par rayonnement synchrotron (SSRT).

En effet, le scanner de radiothérapie au CHU est actuellement utilisé pour étudier la cinétique et la stabilité du produit de contraste dans la métastase/tumeur en fonction du temps. Des images à faibles doses sont effectuées lors de cette première étape pour décider de l'inclusion du patient dans notre protocole. Le scanner conventionnel est également utilisé pour imager le cerveau du patient en 3D et ainsi planifier son traitement en SSRT et au CHU (1 fraction de 5 *Gy* délivrée en SSRT et le reste des 28 *Gy* délivrés au CHU par stéréotaxie standard).

D'autre part, le tomodensitomètre synchrotron est utilisé pour positionner correctement le patient le jour du traitement, mais aussi pour quantifier les concentrations d'iode et vérifier leur reproductibilité par rapport au jour du recrutement.

Dans le but de caractériser les performances de ces deux outils, plusieurs paramètres ont été considérés : le bruit, l'uniformité, l'exactitude et la linéarité des nombres CT, la résolution spatiale et les dimensions géométriques.

Les deux systèmes d'imagerie étudiés sont conçus différemment. Ils possèdent des caractéristiques physiques et techniques dissemblables. Une comparaison directe de leurs performances n'est donc pas pertinente. Cette étude constitue une sorte "d'état des lieux" de chacun des deux outils afin de connaître les avantages et les limitations de chacun.

Les résultats d'analyses de tous les paramètres obtenus avec la tomodensitométrie SRCT et au scanner du CHU rentrent dans les critères d'acceptabilité et respectent les recommandations des diverses institutions nationales et internationales (AAPM, ImPACTScan, IPPEM...).

On a pu constater dans cette analyse, qu'à dose équivalente, la SRCT offre une meilleure exactitude des nombres CT et un excellent pouvoir de quantification absolue. La SRCT se caractérise également par une meilleure résolution spatiale en termes de réponse impulsionnelle en sachant qu'aucune correction n'est apportée pour cette technique.

Nous avons montré également que les acquisitions au CHU présentent un bruit moindre dans les images, une meilleure uniformité et une excellente résolution à bas contraste en comparaison avec la SRCT. Ces derniers paramètres étaient également acceptables pour la SRCT et rentraient dans les limites de tolérance. Les paramètres de bruit et d'uniformité pourraient être améliorés en SRCT par l'utilisation d'autres filtres et d'autres méthodes de reconstruction.

Finalement, une dose de 100 *mGy* par acquisition pourrait paraître élevée. Cette valeur est à relativiser par rapport à la dose totale du traitement que reçoivent les patients (33 *Gy* en irradiation stéréotaxique et 36 *Gy* en irradiation cérébrale totale). Nous avons montré dans cette étude que réduire la dose d'un facteur 16 n'impacte pas la capacité de quantification absolue de la SRCT. On pourrait ainsi envisager de réduire cette dose en SRCT pour le suivi cinétique à long terme.

Chapitre 9

Acquisitions et méthodes d'analyses pour l'étude de la reproductibilité de prise de contraste des métastases cérébrales

Sommaire

9.1	Paramètres d'acquisition des images patients	174
9.2	Méthodes d'analyse des images cinétiques	177
9.2.1	Recalage et interpolations spatiales	177
9.2.2	Importation des contours et définition des régions d'intérêt	179
9.2.3	Suivi cinétique des concentrations d'iode moyennes	181
9.2.4	Interpolation temporelle des données	182
9.3	Méthodes d'analyse des images volumiques	183
9.3.1	Recalage rigide en 3D	183
9.3.2	Importation des contours	184
9.3.3	Diagramme en barres pour la comparaison des concentrations	184
9.3.4	Cartes de différences de concentrations et histogrammes associés	185

Dans ce chapitre, nous présentons la méthodologie mise en place pour l'analyse de la reproductibilité de la prise de contraste des métastases cérébrales des trois premiers patients traités en SSRT. Les différentes étapes de recalage et de pré-traitement seront détaillées. Les outils d'analyse servant pour les mesures seront également décrits.

9.1 Paramètres d'acquisition des images patients

Comme nous l'avons déjà mentionné dans la section 2.3 du chapitre 2, la tomодensitométrie quantitative par rayonnement synchrotron est réalisée pendant que le patient est en position assise sur une chaise, permettant des mouvements de translations et de rotations. Cette géométrie est due au fait que le faisceau de rayons X est fixe et horizontal à l'ESRF contrairement au cas d'un tube conventionnel. Le dispositif expérimental est illustré dans la figure 2.6.

La rotation du patient impose l'utilisation d'une vitesse de rotation tolérable et un nombre de tours acceptable. Typiquement, le patient tourne 38 fois sur lui-même lors d'une acquisition volumique (70 mm d'épaisseur verticale) et 3 fois par acquisition cinétique (1 accélération, 1 image et 1 décélération pour garantir une vitesse stable). La vitesse de rotation typique est de $87.5^\circ/s$; optimum pour minimiser le nombre de tours perdus en accélérations et décélérations.

Le faisceau dont on dispose pour l'imagerie à l'ESRF a une largeur de 150 mm et une épaisseur de 2 mm, ce qui permet de réaliser une coupe unique de 2 mm d'épaisseur par acquisition (demi-acquisition, cf. chapitre 2, paragraphe 2.3.2) avec un champ de vue de 281×281 mm.

Pour étudier la reproductibilité de la prise de contraste entre le CHU et l'ESRF chez les trois premiers patients traités en SSRT, il est donc impossible de reproduire exactement le protocole d'imagerie effectué au CHU le jour du recrutement. Nous avons donc effectué le suivi cinétique d'une seule coupe tomographique placée à l'isocentre de la métastase (au lieu de quatre coupes autour de l'isocentre au CHU) et acquis des images 3D anatomiques, avec des paramètres similaires à ceux utilisés lors des scans volumiques effectués au CHU et des pas temporels les plus proches pour les images cinétiques, comme détaillés au chapitre 4, section 4.1.4. Les paramètres d'acquisition à l'ESRF et au CHU sont résumés dans le tableau 9.1.

Les paramètres du faisceau synchrotron utilisé pour la tomographie ont été choisis de façon à acquérir chaque série d'images volumiques à une dose égale ($CTDI \sim 100$ mGy) à celle délivrée pour l'acquisition des images volumiques du CHU de Grenoble (cf. chapitre 4, section 4.3). Le protocole d'imagerie à l'ESRF est le suivant :

1. Imagerie du volume 3D avant l'injection du produit de contraste, permettant le repérage de l'isocentre grâce aux billes radio-opaques ExacTrac® (*Brainlab AG, Feldkirchen, Allemagne*)
2. Acquisitions des images cinétiques avant et après l'injection du produit de contraste à l'isocentre de la métastase
3. Imagerie du volume après injection
4. Acquisitions d'images cinétiques à l'isocentre

L'énergie du faisceau monochromatique que nous utilisons est égale à 80 keV. Cette même énergie est utilisée pour les irradiations en SSRT. Cette énergie correspond à l'énergie effective du tube à rayons X du scanner du CHU pour la tension maximale de 120 kV_p utilisée pour les images volumiques.

Pour atténuer le faisceau, régler la fluence et fixer la dose à la valeur voulue, nous utilisons des plaques de PMMA montées sur des systèmes pneumatiques de positionnement. Ces plaques permettent de sélectionner une atténuation de 0.5 à 32 cm de plexiglas. Une épaisseur totale optimale

9.1 Paramètres d'acquisition des images patients

	ESRF	CHU _{120kVp}	CHU _{80kVp}
Paramètres du faisceau/tube			
Énergie ou Tension	80 <i>keV</i>	120 <i>kVp</i>	80 <i>kVp</i>
Épaisseur de PMMA tomographie (<i>cm</i>)	14.5	-	-
Épaisseur de PMMA " <i>white field</i> " (<i>cm</i>)	30	-	-
Paramètres d'acquisition et de reconstruction			
Algorithme de reconstruction	HST	RPF	RPF
Type de reconstruction	Demi-acquisition	-	-
Nombre de projections	1024	-	-
Vitesse de rotation ($^{\circ}/s$)	87.5	-	-
Temps d'acquisition par projection (<i>ms</i>)	4	-	-
Temps d'intégration (<i>ms</i>)	3	-	-
Paramètres des images reconstruites			
Dimensions de l'image (<i>pixels</i>)	837×837	512×512	512×512
Champ de vue (<i>mm</i>)	281.232×281.232	500×500	250×250
Résolution horizontale (<i>mm</i>)	0.336	0.977	0.488
Résolution verticale (<i>mm</i>)	2	2.5	5
Détecteur (bits)	16	16	16
Format de données des images (bits)	32	16	16
Dose d'un scan volumique (CTDI en <i>mGy</i>)	~ 100 à 180 mA	~ 100	~ 6

Tableau 9.1 – Paramètres d'acquisition des images tomographiques des patients pour la quantification et le suivi d'iode au cours du temps à l'ESRF et au CHU. RPF : Rétroprojection filtrée. Les paramètres non applicables (épaisseur de PMMA) ou inconnus (constructeur) des images CHU sont remplis par un tiret (-).

de 14.5 *cm* a été choisie.

Lors de l'acquisition de l'image de référence (*white field*) en l'absence d'objet, servant à la normalisation des sinogrammes lors de la reconstruction tomographique, nous utilisons 30 *cm* de PMMA. Ce choix a été effectué pour compenser l'absence d'atténuation due à l'objet imagé (ici tête du patient). Ceci permet en effet, de garder le même rapport de contraste et de dynamique dans les images produites après reconstruction.

Les acquisitions tomographiques sont effectuées en demi-acquisition à une vitesse de rotation de 87.5 $^{\circ}/s$. Au total, 1024 projections sont acquises sur 360°. L'utilisation d'une demi-acquisition a pour intérêt de maximiser le champ de vue et imager le cerveau du patient en entier (cf. chapitre 2, section 2.3.2).

La reconstruction est programmée avec une routine *IDL* (*Interactive Data Language, Research Systems Inc., Boulder, Colorado, États-Unis*) utilisant l'algorithme "High Speed Tomography (HST)" développé à l'ESRF [Hamm].

L'épaisseur de coupe est de 2 *mm* et la résolution spatiale vaut 0.336 *mm*. Ces résolutions et le champ de vue utilisés à l'ESRF sont différents de ceux des acquisitions au CHU. Les différences en termes de résolutions spatiale et temporelle ont nécessité de mettre en place un protocole de recalage d'images couplé à une méthode d'interpolation temporelle des images. Ces modalités seront présentées dans les paragraphes 9.2.1, 9.3.1 et 9.2.4.

Malgré l'effort pour reproduire exactement le même protocole d'imagerie à l'ESRF, on ne peut pas garantir que les acquisitions puissent être réalisées effectivement aux mêmes temps à l'ESRF par rapport au CHU (gestion de temps morts, modalités d'acquisition...). Les figures 9.1 et 9.2 comparent les protocoles d'imagerie effectués à l'ESRF et au CHU pour les trois patients.

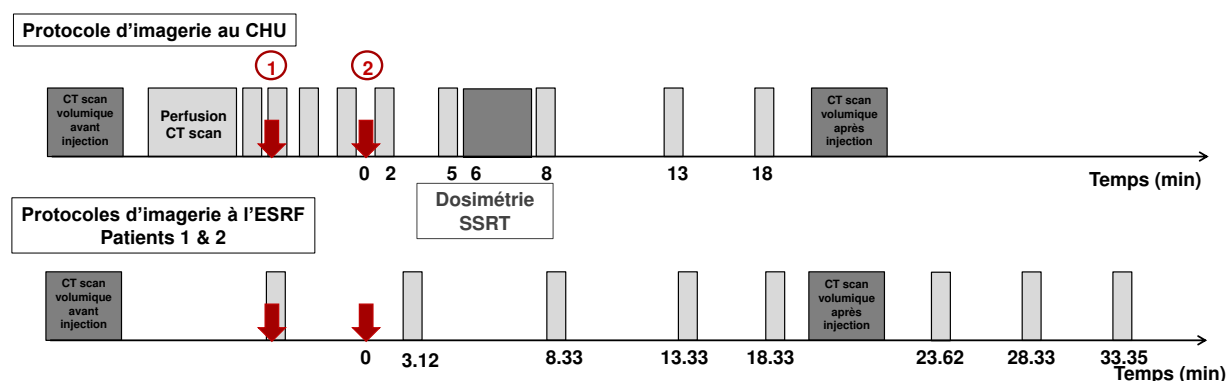


FIGURE 9.1 – Comparaison des protocoles d'imagerie effectués au CHU et à l'ESRF pour les patients 1 et 2. Le début de l'injection lente (160 mL à 0.5 mg/mL) est marqué par la première flèche rouge(1)). La fin de l'injection lente constitue l'origine des temps et est indiqué par la seconde flèche rouge (2). Les acquisitions en gris foncé correspondent aux scanners 3D du volume entier du cerveau. Les acquisitions en gris clair correspondent aux images de suivi cinétique de 4 coupes centrées autour de l'isocentre au CHU et d'une seule coupe centrée à l'isocentre à l'ESRF.

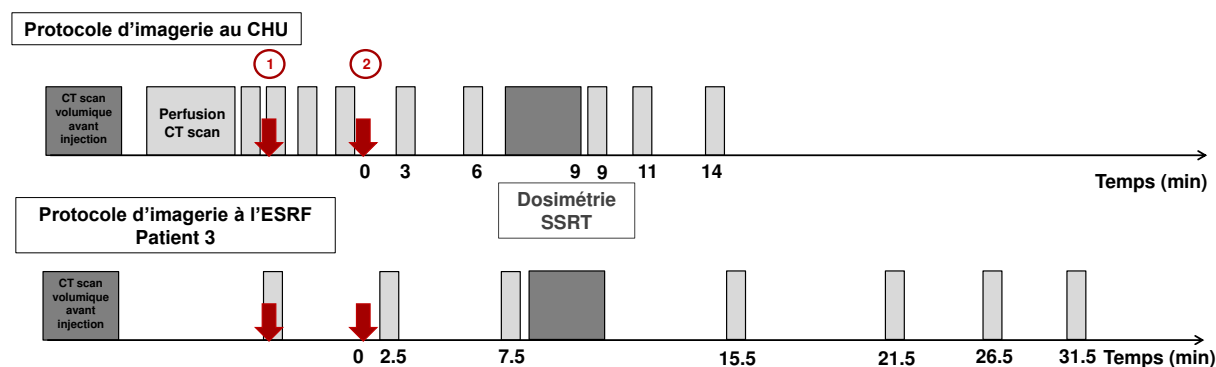


FIGURE 9.2 – Comparaison des protocoles d'imagerie effectués au CHU et à l'ESRF pour le patient 3. Le début de l'injection lente (160 mL à 0.5 mg/mL) est marqué par la première flèche rouge(1)). La fin de l'injection lente constitue l'origine des temps et est indiqué par la seconde flèche rouge (2). Les acquisitions en gris foncé correspondent aux scanners 3D du volume entier du cerveau. Les acquisitions en gris clair correspondent aux images de suivi cinétique de 4 coupes centrées autour de l'isocentre au CHU et d'une seule coupe centrée à l'isocentre à l'ESRF.

L'origine du repère temps a été fixé au moment qui correspond à la fin de la seconde injection

lente, de 160 mL d'iode à 0.5 mg/mL (flèche rouge marqué par le chiffre 2 sur les figures 9.1 et 9.2). Contrairement aux acquisitions du CHU, un seul scanner 3D a été effectué à l'ESRF (gris foncé). Celui-ci couvre une épaisseur plus faible dans la direction cranio-caudale que les scanners volumiques au CHU, qui couvrent l'intégralité du cerveau. Le scanner volumique du CHU qui a été utilisé pour le plan de traitement est marqué par le label "Dosimétrie SSRT" en gris.

Nous constatons sur ces illustrations que des retards de quelques minutes ont lieu quelque fois concernant les images cinétiques. De plus, certains temps effectués au CHU sont absents à l'ESRF et *vice versa*. Finalement, la concentration du produit de contraste a été suivie plus longtemps dans les trois cas à l'ESRF qu'au CHU, ce qui était volontaire.

9.2 Méthodes d'analyse des images cinétiques

9.2.1 Recalage et interpolations spatiales

Les images cinétiques acquises au CHU et à l'ESRF ne présentent pas les mêmes caractéristiques en termes de résolution spatiale, de dimension (taille de matrice) et de champ de vue.

Au CHU, quatre coupes de 5 mm d'épaisseur chacune sont acquises simultanément autour de l'isocentre. La résolution horizontale (plan axial) de ces images vaut 0.488 mm. D'autre part, à l'ESRF, une seule image cinétique de 2 mm d'épaisseur au niveau de l'isocentre est effectuée. La résolution spatiale de cette dernière vaut 0.336 mm.

La figure 9.3 présente schématiquement les différences de positionnement entre les deux jeux d'images.

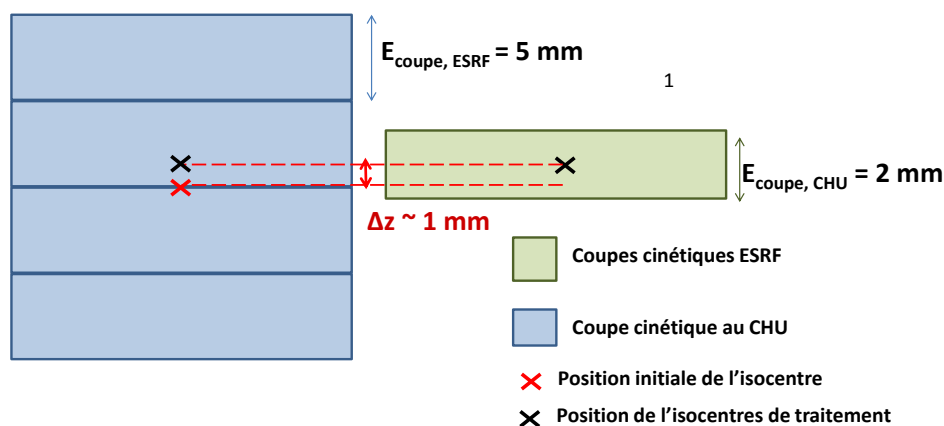


FIGURE 9.3 – Schéma illustrant les différences entre les images cinétiques du CHU et de l'ESRF. Quatre coupes de 5 mm d'épaisseur centrées autour de l'isocentre sont acquises au CHU. Une seule coupe de 2 mm d'épaisseur au niveau de l'isocentre est obtenue à l'ESRF. Une différence de l'ordre de 1 mm a lieu sur le positionnement de l'isocentre.

Il existe une différence entre la position de l'isocentre sur lequel sont centrées les quatre coupes de l'acquisition cinétique du CHU et celle de l'isocentre de traitement (CHU et ESRF). Cette diffé-

rence est de l'ordre de 1 *mm* et résulte des besoins du protocole d'imagerie : un premier isocentre est placé sur la station de simulation virtuelle au CHU entre l'acquisition volumique avant l'injection du produit de contraste et les mesures de perfusion. La position de cet isocentre peut changer après le tracé des contours sur la station de planification de traitement (*iPlan*[®] *RT*, *Brainlab*). En effet, l'isocentre est le barycentre du PTV tracé par le radiothérapeute. Ce PTV tient compte des images IRM du patient, acquises antérieurement au recrutement pour la SSRT, et des images CT volumiques après l'injection du produit de contraste, acquises au CHU. Ces examens complémentaires sont fusionnés au scan 3D avant injection sur la station de planification de traitement de Brainlab.

Pour pouvoir comparer ces séries d'images, trois étapes de ré-échantillonnage ont été nécessaires :

1. une interpolation entre les coupes des images CHU pour retrouver une coupe de 2 *mm* d'épaisseur centrée sur l'isocentre de traitement
2. un redimensionnement des images ESRF (*rebinning*) pour avoir la même résolution spatiale que celle des images du CHU
3. un recalage manuel des deux coupes ainsi obtenues avec l'image CHU fixe (image de référence)

Les deux premières étapes d'interpolation en *z* et de redimensionnement des pixels dans le plan axial ont été effectuées à l'aide de la fonction *Scale* du logiciel *ImageJ* [Abra 04, Schn 12]. Les deux coupes, résultantes de ces deux processus de traitement d'images, ont été recalées manuellement à l'aide du même logiciel pour corriger un éventuel faible bougé du patient. Deux translations (en *x* et *y*) sont effectuées sur les images ESRF pour recaler les bords du cadre stéréotaxique (immobile) visible dans le champ de vue.

Les images interpolées et recalées résultant de ces processus de pré-traitement pour les trois patients étudiés dans ce travail de thèse sont illustrées sur les figures 9.4 (pour le CHU) et 9.5 (pour l'ESRF). Les images ESRF présentées dans la figure 9.5 représentent les premières images cliniques de tomographie par rayonnement synchrotron jamais réalisées sur des patients.

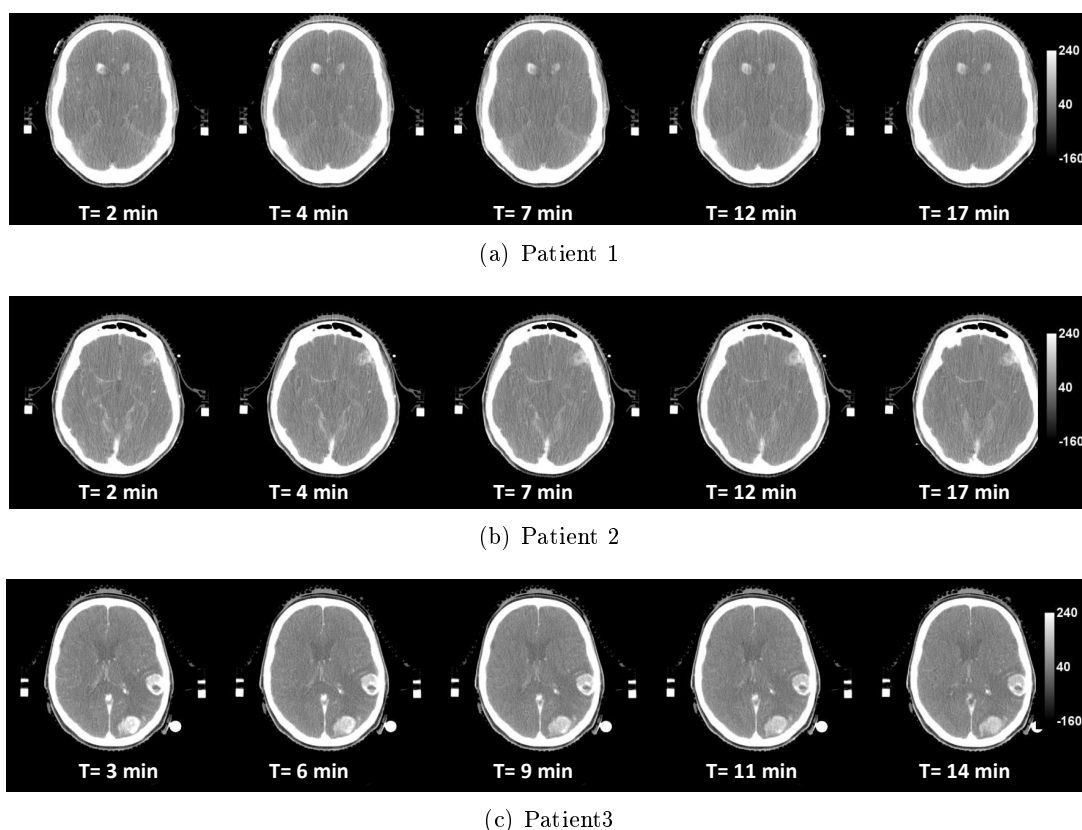
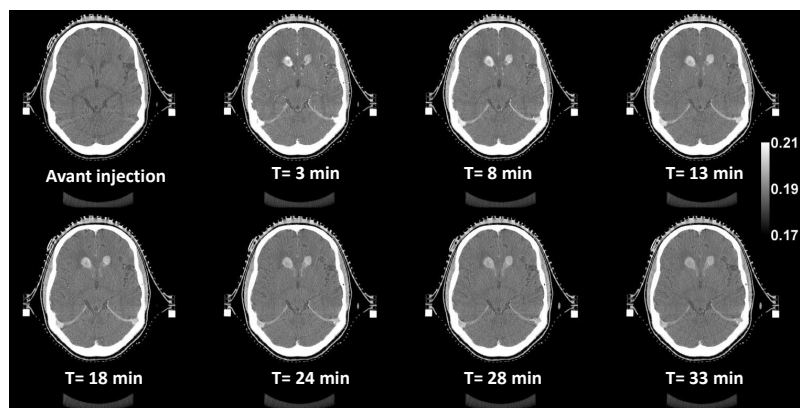


FIGURE 9.4 – Images cinétiques interpolées acquises au scanner de radiothérapie du CHU pour les trois patients. Les images sont résolues unités Hounsfield (UH).

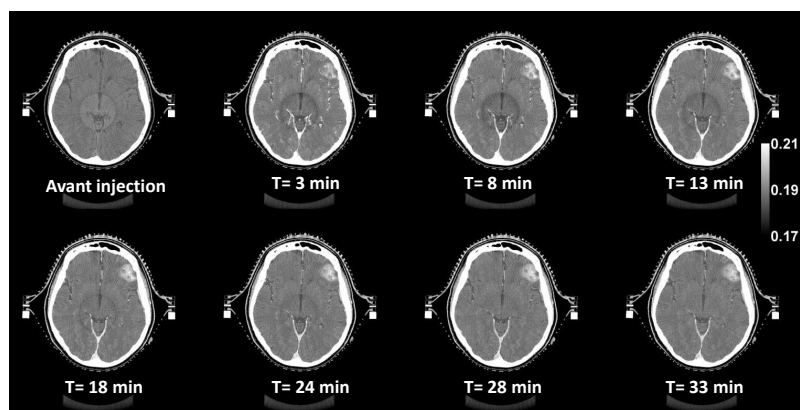
9.2.2 Importation des contours et définition des régions d'intérêt

Pour comparer la cinétique du produit de contraste entre l'ESRF et le CHU, les mesures quantitatives de concentrations ont été réalisées dans les volumes cibles délinés par le radiothérapeute pour les plans de traitements, à savoir le volume tumoral macroscopique (*Gross Tumor Volume*, GTV) et le volume cible planifié (*Planning Target Volume*, PTV). Le choix de ces volumes cibles a permis de transposer les écarts de concentrations observés en termes d'écarts dosimétriques.

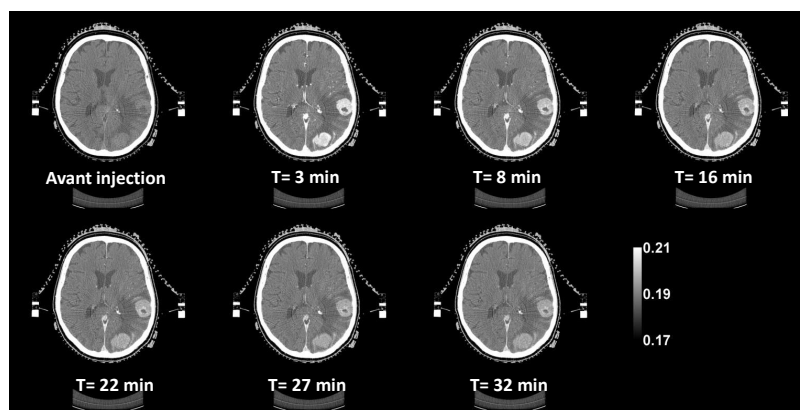
Les volumes, GTV et PTV, ont été exportés sous format DICOM depuis la station de planification de traitement (*ISOgray*[®], *Dosisoft*, *Cachan*, *France*). Une routine *Matlab*[®] (*Matlab*, version 7.11.0.584, R2010b) a été codée pour extraire les coordonnées contenues dans les DICOM et les stocker dans des fichiers de format texte (*.txt*). Ces fichiers ont été ensuite importés dans *ImageJ* grâce à l'extension (plug-in) *ROI Importer* d'*ImageJ*.



(a) Patient 1



(b) Patient 2



(c) Patient3

FIGURE 9.5 – Images cinétiques acquises à l'ESRF en SRCT , re-dimensionnées et recalées sur les images du CHU pour les trois patients. Les images sont résolues en coefficients d'atténuation linéique (cm^{-1}).

Six autres régions d'intérêt (ROIs) ont été prises en compte :

- Une ROI tracée sur une image moyenne temporelle du CHU, calculée à partir des images suivant la fin de la seconde injection (notée "Moyenne CHU" ou "AVG CHU"). Cette ROI a été ensuite transposée sur la série temporelle du CHU pour les mesures cinétiques.
- Une ROI tracée sur la projection des maximums d'intensité en z (*Maximum Intensity Projection*, MIP) des images CHU suivant la fin de la seconde injection (notée "Max CHU"). Cette ROI a été ensuite transposée sur la série temporelle du CHU pour les mesures cinétiques.
- Une ROI tracée sur une image moyenne temporelle de l'ESRF, calculée à partir des images suivant la fin de la seconde injection (notée "Moyenne ESRF" ou "AVG ESRF"). Cette ROI a été ensuite transposée sur la série temporelle de l'ESRF pour les mesures cinétiques.
- Une ROI tracée sur la projection des maximums d'intensité en z (*Maximum Intensity Projection*, MIP) des images ESRF suivant la fin de la seconde injection (notée "Max ESRF"). Cette ROI a été ensuite transposée sur la série temporelle de l'ESRF pour les mesures cinétiques.
- Une ROI d'intersection des ROIs Moyenne CHU et Moyenne ESRF (notée "INT AVG"). Cette ROI a été ensuite transposée sur chacune des deux séries temporelles du CHU et de l'ESRF pour les mesures cinétiques et les comparaisons.
- Une ROI d'intersection des ROIs Max CHU et Max ESRF (notée "INT MAX"). Cette ROI a été ensuite transposée sur chacune des deux séries temporelles du CHU et de l'ESRF pour les mesures cinétiques et les comparaisons.

Dans tous les cas, la partie nécrotique de la métastase a été exclue. Les contours sont visibles sur l'image 9.6 sur les images converties en concentrations d'iode, pour les trois patients.

9.2.3 Suivi cinétique des concentrations d'iode moyennes

Les images cinétiques ont été converties en concentrations d'iode absolues (mg/ml). La méthode de conversion des images du CHU est décrite dans le chapitre 4, section 4.4 (soustraction suivie de l'application de la courbe de calibration).

Concernant les images de l'ESRF, nous avons utilisé l'équation 2.7 du chapitre 2 en utilisant l'énergie effective du faisceau (81 keV) déterminée dans la section 8.1 du chapitre 8.

Une fois les images converties en concentrations d'iode, les concentrations moyennes et l'écart-type sur les moyennes de chaque régions d'intérêt ont été déterminées pour chaque temps suivant la fin de la seconde injection lente d'iode.

Les courbes d'évolution cinétique dans chaque ROI ont été ajustées par un modèle mono-exponentiel ou bi-exponentiel [Phil]. La pertinence du modèle mono-exponentiel avait été discuté précédemment dans le chapitre 4, section 4.5.5. De la même manière, un modèle bi-exponentiel est pertinent pour décrire un compartiment qui se remplit puis qui se vide du traceur en fonction du temps. Les pas temporels utilisés au CHU n'avaient pas permis d'observer la montée du produit de contraste et seule l'évacuation était détectée sur les images. Néanmoins, dans certains cas, il a été

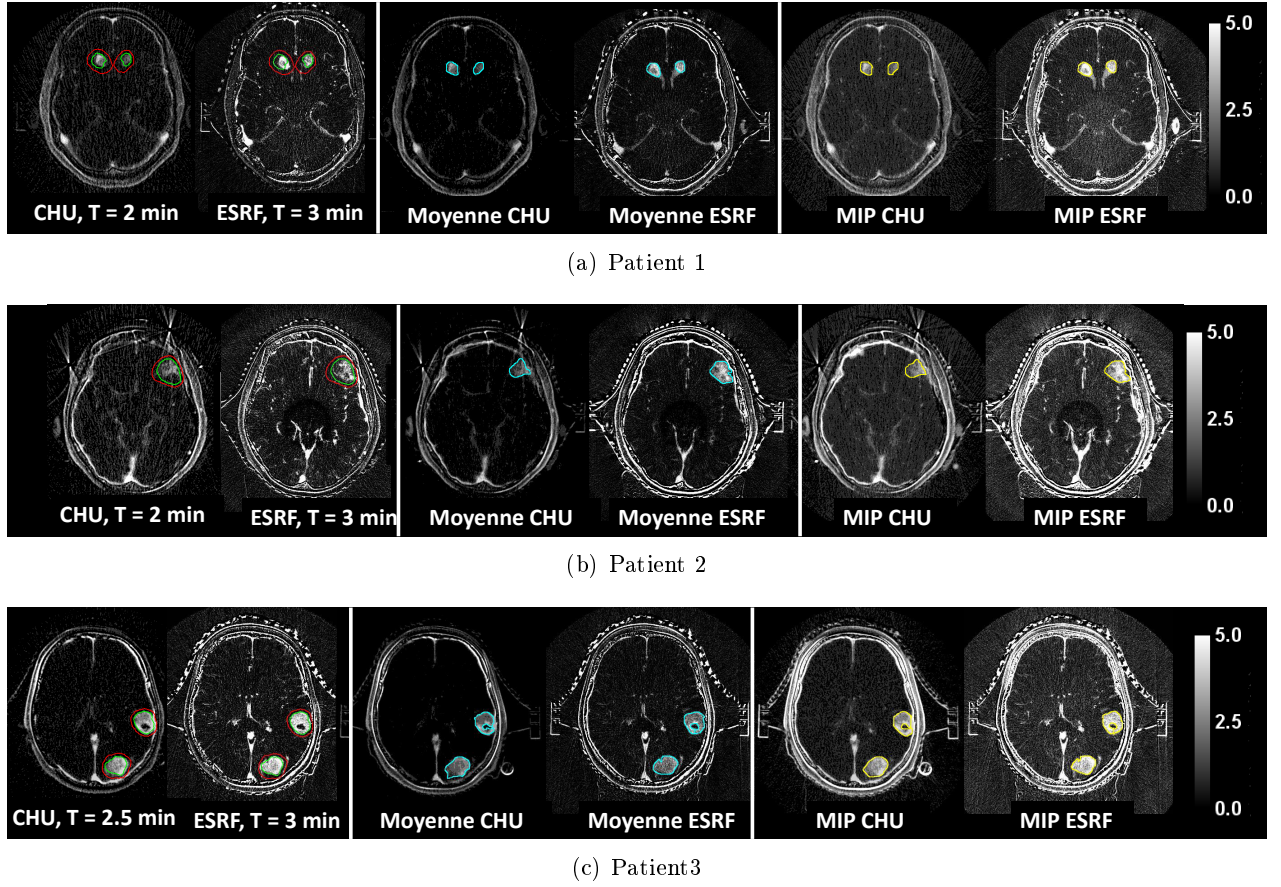


FIGURE 9.6 – Images cinétiques, moyennes et projections maximales converties en iode où sont visibles les différents contours tracés pour l'analyse quantitative des concentrations d'iode chez les trois patients.

possible de voir cette première phase de remplissage du compartiment tumoral.

Finalement, pour comparer les courbes, nous avons tracé les écarts absolus et relatifs pour chaque point temporel en considérant les concentrations d'iode mesurées au CHU comme étant les données de référence. En général pour ce type de comparaison, c'est l'écart-relatif qui est indiqué. Or dans notre étude, l'écart absolu est plus parlant puisque le facteur d'augmentation de dose est directement lié à cette grandeur. L'écart relatif sera donné à titre indicatif. Étant donné que les acquisitions n'ont pas eu forcément lieu au même instant entre le suivi au CHU et celui à l'ESRF, nous avons utilisé les paramètres d'ajustement des modèles pour retrouver les points manquants et pour permettre une comparaison des concentrations point par point aux mêmes délais. Cette étape d'interpolation temporelle des données est décrite dans le paragraphe suivant.

9.2.4 Interpolation temporelle des données

Comme nous l'avons dit précédemment, les pas temporels implémentés au CHU et à l'ESRF ne coïncident pas parfaitement. Nous avons mis en place une routine *Matlab*[®] qui permet de modéliser pixel par pixel une décroissance mono-exponentielle de la concentration du produit de contraste. En

sortie de ce programme, nous obtenons, des cartes des paramètres d'ajustement et de leurs incertitudes (amplitude et constante de temps) ainsi que des images interpolées des concentrations d'iode pour combler les points temporels manquants au CHU ou à l'ESRF.

Les résultats obtenus à l'aide de cette routine nous ont permis de faire deux types d'analyse. Nous avons soustrait les images ESRF des images CHU pour chaque temps pour suivre visuellement l'évolution temporelle des différences du produit de contraste dans chaque pixel de l'image. Des histogrammes de ces différences en 3D, associés à chaque ROI, ont été tracés avec *Matlab* pour un aspect plus quantitatif de ces évolutions.

Finalement, nous avons tracé les histogrammes des paramètres d'ajustement (amplitude et constante de décroissance) pour les ROIs PTV et GTV afin d'analyser leur dispersion à l'aide d'une analyse statistique faite avec le langage R [R De 12].

9.3 Méthodes d'analyse des images volumiques

9.3.1 Recalage rigide en 3D

Comme les images cinétiques, les images volumiques acquises au CHU et à l'ESRF ne présentent pas les mêmes caractéristiques en termes de résolution spatiale, de dimension (taille de matrice), de champ de vue et de système de coordonnées ($z_{chu} \neq z_{esrf}$).

Au CHU, des coupes de 2 mm d'épaisseur chacune sont acquises pour couvrir tout le volume du cerveau nécessaire à la planification de traitement (~ 20 cm). La résolution horizontale (plan axial) de ces images vaut 0.977 mm. D'autre part, à l'ESRF, quelques images de 2 mm d'épaisseur couvrent une partie du cerveau (~ 5 cm). La résolution spatiale de cette dernière vaut 0.336 mm.

Un recalage des images volumiques entre elles s'est avéré indispensable afin de faire l'analyse dans le même système de coordonnées, les mêmes résolutions et ainsi superposer les contours GTV et PTV.

Une illustration schématique de ce recalage est représentée dans la figure 9.7.

Pour cela, nous avons utilisés le module *General Registration (BRAINS)* de *3DSlicer* [Piep 04, Fedo 12]. Les images CHU et ESRF enregistrées précédemment au format *NIfTI*, ont été importées dans *3DSlicer*. Nous avons pris les images CHU comme référence (fixe) pour le recalage et une transformation affine (rotations + translations + mise à l'échelle) a été appliquée aux images ESRF. Cette transformation comprenant 7 degrés de liberté utilise un algorithme d'alignement de l'image basé sur les intensités (*Intensity-based image alignment*) [Zito 03].

Une interpolation B-spline a été choisie pour son aspect quantitatif démontré par de nombreuses études, ayant comparé différentes méthodes d'interpolation [Meij 01, Howa 10, Schu 12].

Finalement, la qualité du recalage a été évaluée par la maximisation de l'information mutuelle (entropie) des images définie par l'équation [Plui 03] :

$$I(A, B) = H(A) + H(B) + \sum_a \sum_b p_{AB}^T(a, b) \frac{p_{AB}^T}{p_A^T(a)p_B^T(b)} \quad (9.1)$$

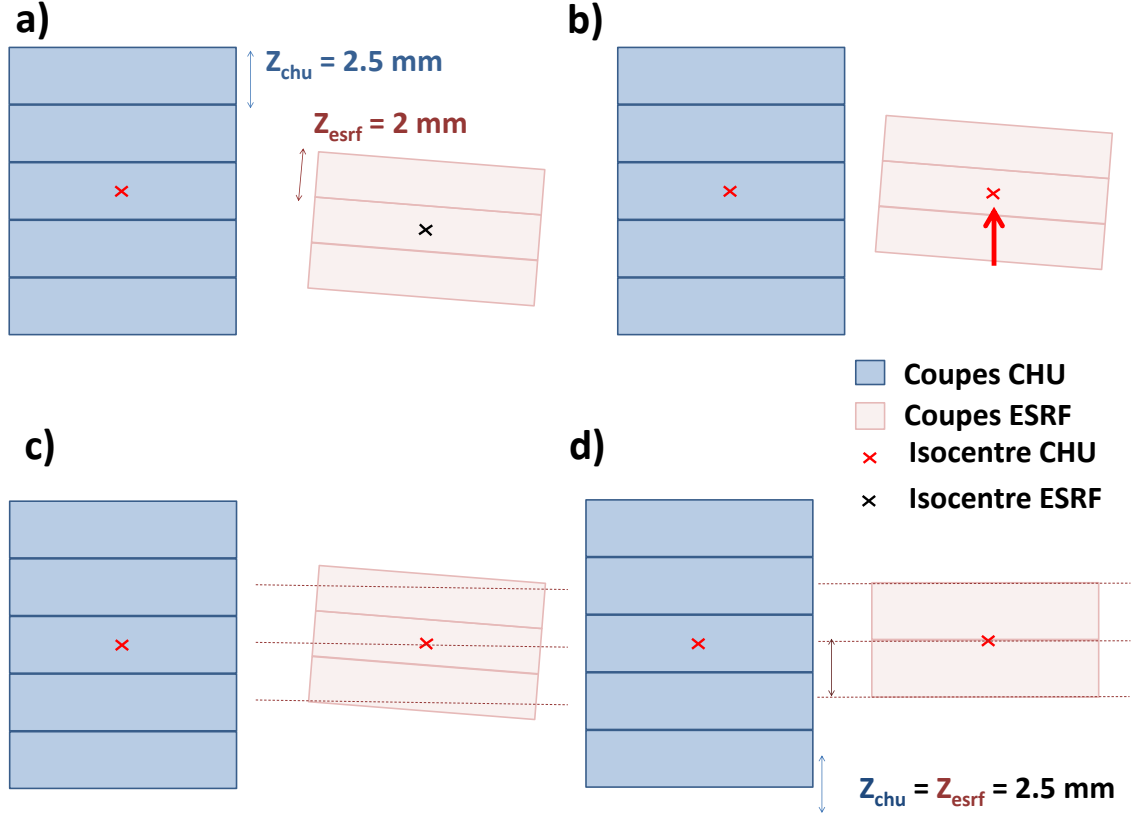


FIGURE 9.7 – Schéma illustrant les différences entre les images volumiques du CHU et de l'ESRF et les étapes de recalage. Les deux jeux d'images ne couvrent pas la même épaisseur du cerveau et ne sont pas dans le même système de coordonnées (a). Le recalage permet d'exprimer la position de l'isocentre dans le même système de coordonnées (b), ré-échantillonner et interpoler les images ESRF (c) afin d'obtenir une résolution égale aux images CHU et une épaisseur de coupe de 2.5 mm (d).

où $I(A, B)$ est l'intensité mutuelle des images a et b, $H(A)$ et $H(B)$ sont les entropies propres à chaque image et le dernier terme de la somme représente l'entropie conjointe entre les deux images.

9.3.2 Importation des contours

Les volumes cibles GTV et PTV tracés par le radiothérapeute, ont été importés pour une utilisation en trois dimensions sur les images volumiques. Pour cela, nous avons utilisé l'extension *3D ROI Manager* du logiciel *ImageJ* [Olli 13].

9.3.3 Diagramme en barres pour la comparaison des concentrations

Les concentrations absolues d'iode moyennes ont été comparées pour chaque ROI (GTV et PTV), entre les images au CHU et celles obtenues à l'ESRF, à l'aide d'histogrammes en barres tracés avec *Excel* (Microsoft. Microsoft Excel. Redmond, Washington : Microsoft, 2007).

9.3.4 Cartes de différences de concentrations et histogrammes associés

Nous avons calculé pour chaque patient les différences absolues de concentrations d'iode, coupe par coupe, entre les images volumiques du CHU et celles de l'ESRF. Pour les patients 2 et 3, nous avons pris les images volumique du CHU les plus proches temporellement comme référence, c'est à dire la dernière série volumique (la seconde après injection). L'erreur introduite en comparant ces deux séries d'images directement est négligeable à cause de la stabilité relative de la concentration d'iode montrée dans le chapitre 5. Nous avons construit ainsi des cartes permettant la visualisation de la distribution spatiale de ces différences dans chaque pixel de l'image. Cette information vient compléter le suivi de la distribution des différences en deux dimensions (sur la coupe à l'isocentre) au cours du temps (cf. section 9.2.4).

Cette visualisation des différences a été complétée par des histogrammes des différences des concentrations d'iode réalisés sous R pour un aspect plus quantitatif.

Chapitre 10

Reproductibilité de la prise de contraste des métastases cérébrales : résultats et discussion

Sommaire

10.1 Suivi temporel de la cinétique du produit de contraste iodé	189
10.1.1 Premier patient	189
10.1.1.1 Images de suivi cinétique	189
10.1.1.2 Courbes de suivi cinétique de la métastase traitée en SSRT	190
10.1.1.3 Courbes de suivi cinétique de la métastase non traitée en SSRT	192
10.1.1.4 Distributions des concentrations d'iode maximales et de leurs constantes de décroissance	194
10.1.1.5 Distributions spatiales et temporelles des différences de concentration d'iode à l'isocentre	197
10.1.2 Deuxième patient	198
10.1.2.1 Images de suivi cinétique	198
10.1.2.2 Courbes de suivi cinétique de la métastase	199
10.1.2.3 Distributions des concentrations d'iode maximales et de leurs constantes de décroissance	201
10.1.2.4 Distributions spatiales et temporelles des différences de concentration d'iode à l'isocentre	201
10.1.3 Troisième patient	204
10.1.3.1 Images de suivi cinétique	204
10.1.3.2 Courbes de suivi cinétique de la métastase traitée en SSRT	205
10.1.3.3 Courbes de suivi cinétique de la métastase non traitée en SSRT	206
10.1.3.4 Distributions des concentrations d'iode maximales et de leur constantes de décroissance	206
10.1.3.5 Distributions spatiales et temporelles des différences de concentration d'iode à l'isocentre	207
10.2 Suivi spatial des concentrations d'iode	211
10.2.1 Premier patient	211
10.2.1.1 Dispersion spatiale des différences de concentration d'iode	211
10.2.1.2 Mesures moyennes des différences de concentration d'iode	212

10.2.1.3	Histogrammes des différences de concentration	213
10.2.2	Deuxième patient	215
10.2.2.1	Dispersion spatiale des différences de concentration d'iode	215
10.2.2.2	Mesures moyennes des différences de concentration d'iode	215
10.2.2.3	Histogrammes des différences de concentration	216
10.2.3	Troisième patient	216
10.2.3.1	Dispersion spatiale des différences de concentration d'iode	216
10.2.3.2	Mesures moyennes des différences de concentration d'iode	218
10.2.3.3	Histogrammes des différences de concentration	219
10.3	Discussion et conclusion	220

Dans ce chapitre nous présentons les résultats de l'étude de la reproductibilité de prise de contraste (concentrations d'iode, stabilité) dans les métastases des trois premiers patients traités en SSRT. Les résultats des dispersions spatiales (mesurée sur les images cinétiques et volumiques) et temporelles (mesurées sur les images cinétiques) des différences de concentration d'iode seront exposés et discutés.

Avant toute analyse, les images acquises au CHU et à l'ESRF ont été converties en concentrations absolues d'iode puis des mesures dans des régions d'intérêt (ROIs) ont été effectuées au cours du temps et sur les différentes coupes spatiales pour chaque patient.

Deux patients (1 et 3) présentent deux métastases dans le champ de vue imagé. Seule une des deux métastases a été traitée en partie en SSRT à l'ESRF (une fraction de 5 *Gy* des 33 *Gy* prescrits). L'autre métastase a été traitée par stéréotaxie conventionnelle au CHU. Nous avons néanmoins effectué l'analyse quantitative et cinétique de la prise de contraste pour les deux métastases dans chaque cas en précisant laquelle des deux métastases a été traitée en SSRT (notée "métastase traitée") ou pas (notée "métastase non traitée").

N.B. : Les trois patients de ce chapitre sont de sexe féminin. Néanmoins, on les notera patient 1, 2 ou 3 ou bien premier, deuxième et troisième patient dans la suite.

10.1 Suivi temporel de la cinétique du produit de contraste iodé

10.1.1 Premier patient

10.1.1.1 Images de suivi cinétique

Les images 10.1 et 10.2 représentent les images cinétiques converties en iode au CHU et à l'ESRF respectivement pour le patient 1. Deux métastases apparaissent sur ces images. Nous n'avons irradié que la métastase qui apparaît du côté gauche de ces images en SSRT à l'ESRF.

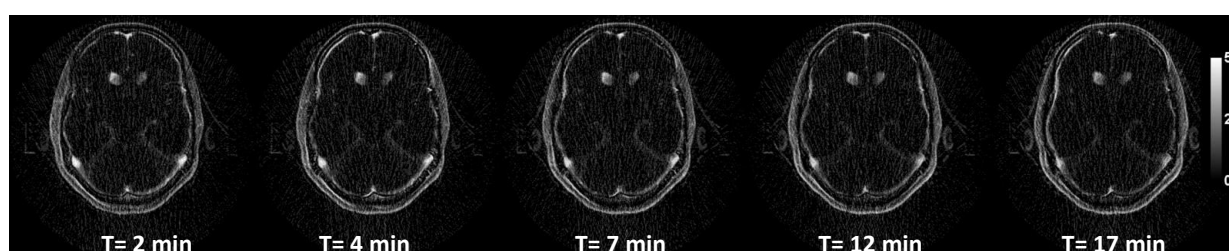


FIGURE 10.1 – Images cinétiques acquises au scanner de radiothérapie du CHU et converties en concentrations d'iode absolues (mg/mL) pour le patient 1.

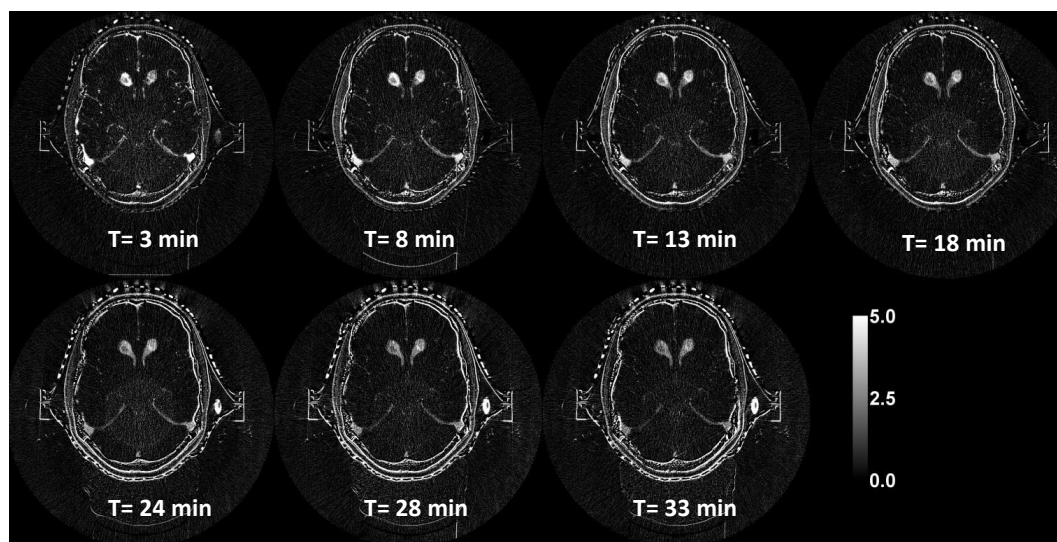


FIGURE 10.2 – Images cinétiques acquises à l'ESRF en SRCT et converties en concentrations d'iode absolues (mg/mL) pour le patient 1.

Nous constatons d'abord que malgré le recalage et les interpolations pour mettre les images dans le même référentiel, ces images montrent des différences morphologiques et cinétiques au niveau des deux métastases et de leurs prises de contraste. Nous pouvons donc faire l'hypothèse que des modi-

fications structurelles et fonctionnelles liées à une croissance tumorale ont eu lieu durant la période qui a séparé les acquisitions de ces deux séries d'images. Les métastases ne sont pas seulement plus grandes mais elles se sont aussi propagées vers les cavités ventriculaires. Nous notons que la métastase qui apparaît du côté droit des images a subi une croissance plus importante que celle que nous avons traitée en SSRT.

Nous constatons également que la prise de contraste décroît avec le temps au CHU et à l'ESRF et qu'elle est plus importante dans les zones périphériques que dans les zones centrales des métastases sur les images ESRF. Ceci est une évolution typique observée lors de la croissance tumorale pour les métastases cérébrales [Drev 02].

10.1.1.2 Courbes de suivi cinétique de la métastase traitée en SSRT

La figure 10.3 montre les courbes cinétiques des contours PTV et GTV et des ROIs Moyenne et Max, mesurées au CHU et à l'ESRF, pour la métastase traitée en SSRT (côté gauche) du patient 1. Nous avons représenté la fenêtre temporelle pendant laquelle a été effectuée l'irradiation en SSRT à l'ESRF.

Les écart-types sur les différentes mesures dans les ROIs reflètent l'hétérogénéité des concentrations d'iode entre les pixels d'une région d'intérêt donnée. En effet, le bruit statistique, mesuré en unités Hounsfield et détaillé dans le chapitre 8, correspond à 0.3 mg/mL pour les images CHU et 0.5 mg/mL pour les images ESRF, ce qui représente une faible contribution aux écart-types. Ces mesures sont d'ailleurs valables pour toutes les images cinétiques des patients qui suivent. Ces barres d'erreurs confirment l'aspect hétérogène de la métastase souligné plus tôt en observant les images résolues en concentrations d'iode. De plus, il faut garder à l'esprit que les marges du GTV et du PTV tracés sur les images augmentent l'hétérogénéité des ROIs car elles incluent des zones de faible prise de contraste, qui sont en dehors de la zone de rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE) (cf. Fig. 9.6(a)).

Nous constatons qu'il y a très peu de différences entre les courbes de concentrations moyennes mesurées dans le PTV ou le GTV à l'ESRF et au CHU (cf. Figure 10.3(a)). Cette différence est inférieure à 0.5 mg/mL et décroît au cours du temps. Ce comportement nous laisse penser que cette faible différence observée au début peut être due au produit de contraste présent en fortes concentrations dans les vaisseaux de la métastase, plus nombreux et développés au moment de l'imagerie à l'ESRF (croissance tumorale). Cette différence décroît quand l'équilibre est atteint entre les compartiments extra et intra-vasculaires.

Les paramètres d'ajustement des courbes cinétiques par une loi mono-exponentielle décroissante, dans ce cas, nous confirment que les différences sont faibles. En effet, les amplitudes et les constantes de temps sont très similaires pour chaque région d'intérêt entre le CHU et l'ESRF.

La figure 10.3(b) montrent les courbes de cinétiques des différentes régions d'intérêt Max et Moyenne tracées et mesurées indépendamment sur les images CHU et ESRF pour la métastase du patient 1.

10.1 Suivi temporel de la cinétique du produit de contraste iodé

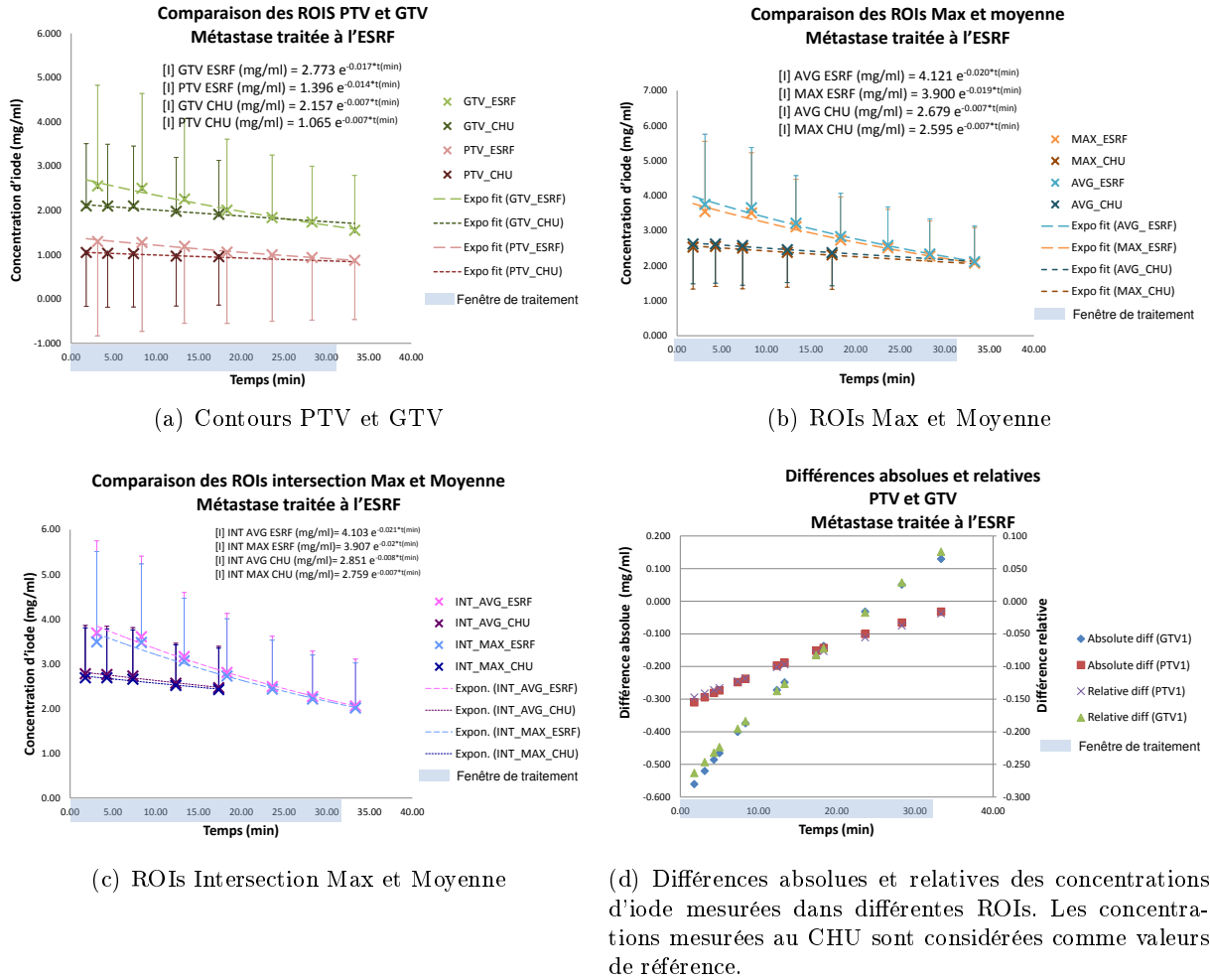


FIGURE 10.3 – Comparaison des courbes cinétiques des ROIs à l'ESRF et au CHU, pour la métastase traitée en SSRT (côté gauche) à l'ESRF du patient 1. Les barres d'erreur représentées correspondent à l'écart-type des valeurs de concentrations d'iode mesurée dans les pixels d'une ROI. Les courbes d'ajustement sont en traits pointillés. Les paramètres d'ajustement des courbes cinétiques par des lois exponentielles sont visibles au centre de l'image.

Nous constatons d'abord que, pour la même modalité d'imagerie (CHU ou ESRF), les concentrations d'iode mesurées, dans la ROI tracée sur une image moyenne et dans la ROI tracée sur une projection des intensités maximales, sont très similaires. Ces deux méthodes permettent donc de tracer le contour de la métastase entièrement sans manquer d'information sur les bords. Cela nous réconforte dans notre choix d'analyse de l'étude présentée dans le chapitre 5 où seule une ROI définie sur une image moyenne temporelle a été considérée.

De ces courbes nous concluons qu'une différence de 1 à 1.5 mg/mL est observée au début de l'imagerie pour une même région d'intérêt (Max ou moyenne) entre les deux séries de données acquises au CHU ou à l'ESRF. Cette différence a tendance à diminuer pour la même raison discutée précédemment. Nous constatons que les barres d'erreurs sont plus réduites que celles du PTV et du GTV. Étant donné que ces ROIs ont été tracées uniquement sur les zones de prises de contraste et ne prennent pas de marges, comme dans le cas du GTV et du PTV, nous pouvons déduire qu'il

existe une différence d'un point de vue cinétique locale mais cela n'affecte pas le comportement global et moyen des volumes cibles.

Les courbes cinétiques mesurées dans les ROIs d'intersections "INT AVG" et "INT MAX" sont représentées dans la figure 10.3(c). Les ROIs intersections INT AVG ou INT MAX ont été reportées sur les images ESRF et CHU. Nous effectuons ainsi quatre mesures. Ces courbes montrent le même type de variations et des écarts similaires à ceux de la figure 10.3(b). Cela veut dire que la prise de contraste des parties communes de la métastase sur images du CHU et de l'ESRF a le même comportement moyen que la prise de contraste de métastase entière. Cela peut s'expliquer par les faibles différences entre les contours montrés dans la figure 9.6(a) du chapitre précédent.

La figure 10.3(d) montre les différences absolues et relatives entre les concentrations mesurées au CHU et à l'ESRF dans les ROIs PTV et GTV. L'écart-relatif habituellement indiqué est donné ici à titre indicatif. Dans cette étude, l'écart absolu est plus parlant car il est directement lié au facteur d'augmentation de dose. Les différences ont été tracées uniquement pour les deux ROIs (GTV et PTV) afin de quantifier les erreurs dosimétriques, directement liés aux concentrations d'iode, qui concernent principalement ces volumes.

Nous constatons que, dans tous les cas, les différences absolues ne dépassent pas 0.6 mg/mL en moyenne soit 6% d'erreur sur la dose moyenne. Pour rappel, 1 mg/mL d'iode équivaut à 10% d'augmentation du dépôt de dose [Edou 10]. Les différences relatives restent inférieures à 30%.

10.1.1.3 Courbes de suivi cinétique de la métastase non traitée en SSRT

Les figures 10.4(a) et 10.4(b) montrent les courbes cinétiques des différentes ROIs (PTV, GTV, Max et moyenne) mesurées au CHU et à l'ESRF, pour la métastase non traitée en SSRT (côté droit) du patient 1.

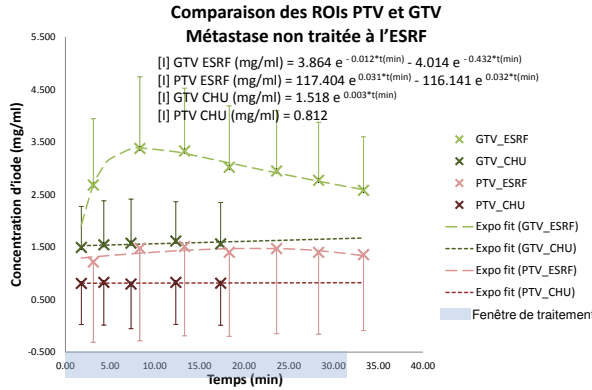
Ces figures manifestent un comportement différent de cette métastase par rapport à la première. Nous constatons d'abord que les ROIs PTV, Max et Moyenne à l'ESRF ont des courbes cinétiques qui augmentent d'abord dans le temps puis décroissent lentement après avoir atteint un maximum. Cela signifie qu'on observe le remplissage du compartiment tumoral puis son évacuation. Ces courbes ont été donc ajustées avec des fonctions bi-exponentielles dont les paramètres sont visibles au centre des images.

Nous remarquons, dans tous les cas, que les différences observées pour cette métastases sont supérieures. L'hypothèse suivante est formulée : la différence peut être due à une croissance plus importante par rapport à la métastase controlatérale.

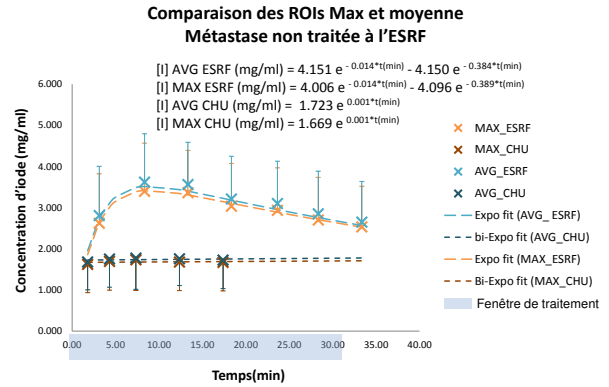
Nous constatons également que, pour la même modalité d'imagerie, les mesures de concentrations à l'aide d'une ROI tracée sur une image moyenne temporelle (Moyenne) ou d'une ROI tracée sur une image de projection des intensités maximales (Max) donnent des résultats similaires.

La figure 10.4(c) montrent l'évolution des courbes de concentrations dans les ROIs d'intersection

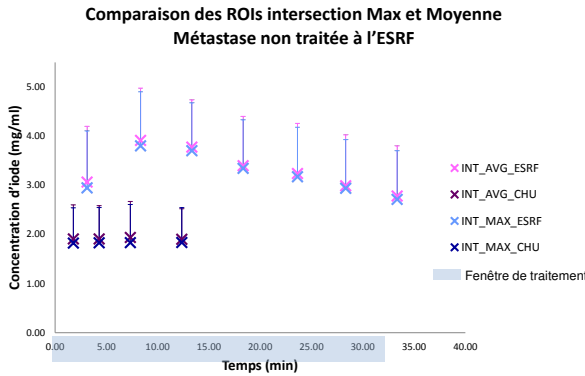
10.1 Suivi temporel de la cinétique du produit de contraste iodé



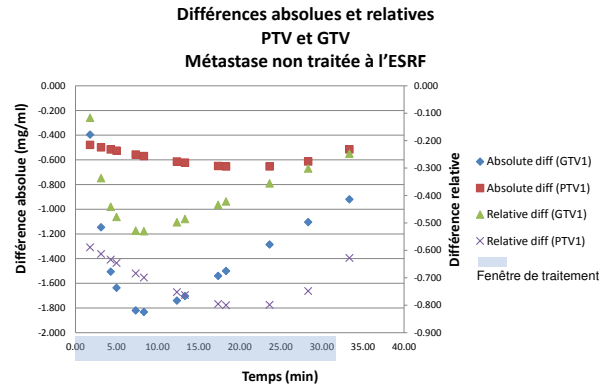
(a) Contours PTV et GTV



(b) ROIs Max et Moyenne



(c) ROIs Intersection Max et Moyenne



(d) Différences absolues et relatives des concentrations d'iode mesurées dans différents ROIs. Les concentrations mesurées au CHU sont considérées comme valeurs de référence.

FIGURE 10.4 – Comparaison des courbes cinétiques des ROIs à l'ESRF et au CHU, pour la métastase non traitée en SSRT (côté droit) à l'ESRF du patient 1. Les barres d'erreur représentées correspondent à l'écart-type des concentrations d'iode mesurées dans les pixels d'une ROI. Les courbes d'ajustement sont en traits pointillés. Les paramètres d'ajustement des courbes cinétiques par des lois exponentielles sont visibles au centre de l'image.

entre l'ESRF et le CHU. Ces courbes montrent, pour cette métastase également, un comportement similaire aux mesures effectuées dans les ROIs Max et Moyenne tracées indépendamment. Cela est sans doute dû aux faibles différences entre les contours Max et Moyenne de l'ESRF comparés aux contours max et Moyenne du CHU.

La figure 10.4(d) montre les différences absolues et relatives entre les concentrations mesurées au CHU et à l'ESRF dans les ROIs PTV et GTV de cette métastase.

Les différences absolues sont inférieures à 0.7 mg/mL d'iode pour le PTV. Les écarts sont plus importants dans le GTV et valent jusqu'à 1.8 mg/mL .

Nous pouvons conclure que si on avait traité cette métastase plutôt que l'autre, on aurait eu des incertitudes dosimétriques moyennes plus importantes liées à la différence de concentration d'iode.

10.1.1.4 Distributions des concentrations d'iode maximales et de leurs constantes de décroissance

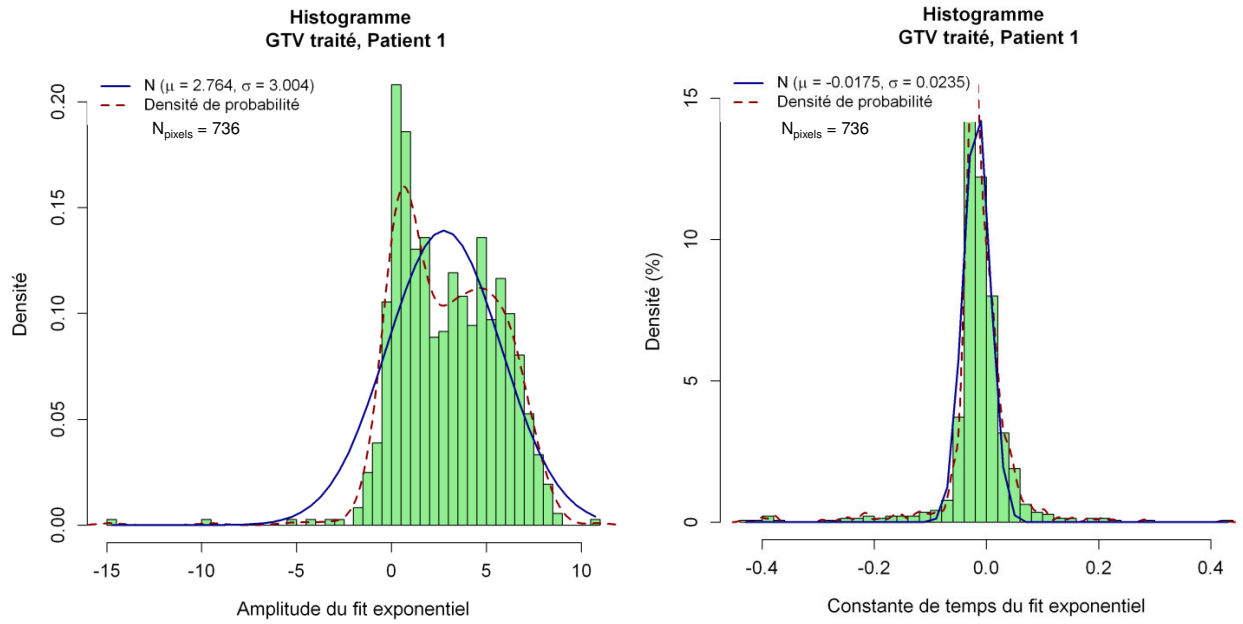
Comme nous l'avons expliqué dans la section 9.2.4 du chapitre précédent, nous avons ajusté chaque pixel, des images cinétiques de l'ESRF, par une décroissance mono-exponentielle en fonction du temps afin de reconstruire des images à des temps manquants par rapport au CHU. Les figures 10.5(a) et 10.6(a) montrent les histogrammes des paramètres de ces fits (amplitude et constante de décroissance) pour les ROIs GTV et PTV des deux métastases du patient 1. Toute la dynamique des paramètres de fit, mesurés dans les différentes ROIs, est représentée sur l'axe des abscisses. Chaque histogramme a été ajusté par une loi normale et une loi de densité des probabilités est présentée pour la comparaison.

Ces figures montrent que les histogrammes des amplitudes associées aux GTV et PTV traités en SSRT, et au PTV non traité en SSRT sont bi-modaux, avec deux pics plus ou moins élevées autour de 0 et 5 mg/ml et des valeurs continues entre ces deux pics. Tandis que l'histogramme d'amplitudes du GTV non traité en SSRT suit une loi gaussienne centrée autour de 3 mg/mL . Ces observations et ces valeurs de concentrations sont en accord avec les images cinétiques présentées dans la figure 10.2 et les courbes cinétiques présentées plus tôt.

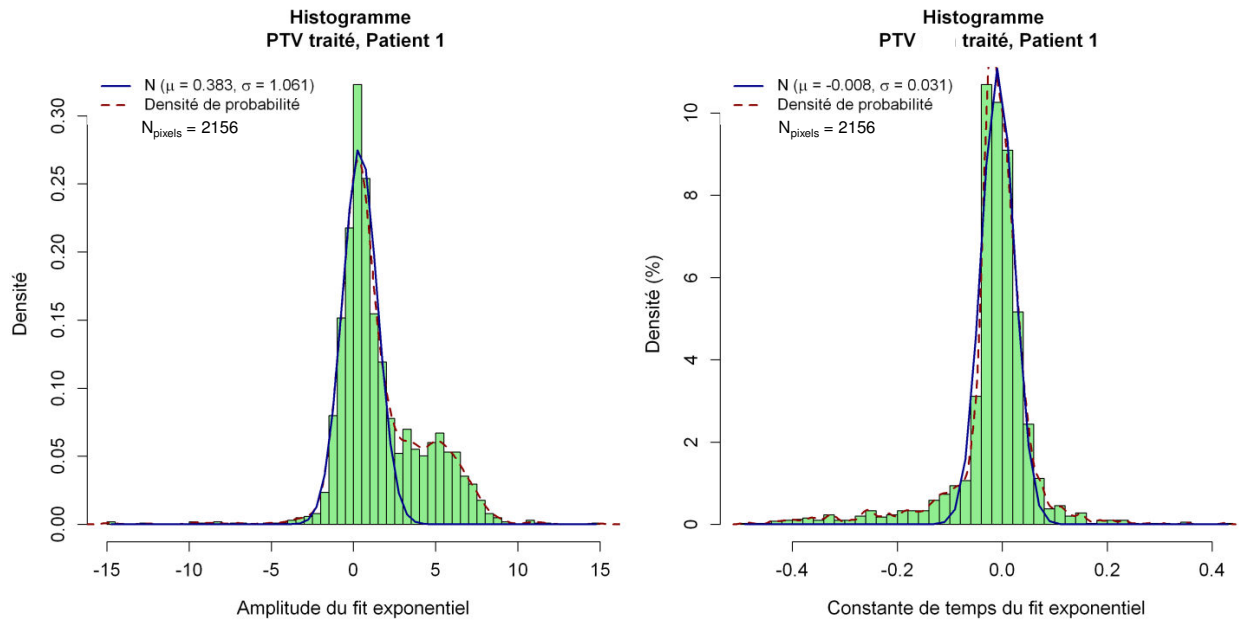
Le caractère bi-modal de certains histogrammes est dû au placement des ROIs comprenant deux zones dont les prises de contraste sont différentes (cf. Figure 9.6(a)). En effet, les pics de concentration négligeables correspondent aux zones périphériques autour des métastases (marges) en dehors des zones de rupture de la BHE et aux zones centrales nécrotiques. Tandis que les pics centrés sur une concentration de 5 mg/mL ainsi que les valeurs intermédiaires représentent les zones qui prennent le plus de contraste entre ces deux zones.

Le GTV de la métastase non traitée en SSRT est constitué uniquement d'une zone de prise de contraste ce qui résulte en une distribution normale.

Tous les histogrammes de la constante de décroissance sont des gaussiennes centrées autour de zéro. Les écart-types autour de cette moyenne indiquent que la concentration d'iode ne décroît pas à la même vitesse selon les pixels, ce qui est un résultat attendu de part l'architecture hétérogène de la vascularisation métastatique. Cet écart-type est également dû en partie au bruit dans les images.



(a) GTV traité en SSRT



(b) PTV traité en SSRT

FIGURE 10.5 – Histogrammes (densités) des paramètres d’ajustement par une loi mono-exponentielle décroissante des ROIs GTV et PTV traités en SSRT du patient 1. À gauche : Amplitude de l’exponentielle en mg/mL . À droite : constante de décroissance de l’exponentielle en min^{-1} (inverse de la constante de temps). La courbe rouge en pointillé représente la densité de probabilité. La courbe bleue correspond à l’ajustement de la densité par une fonction normale de moyenne μ et d’écart-type σ .

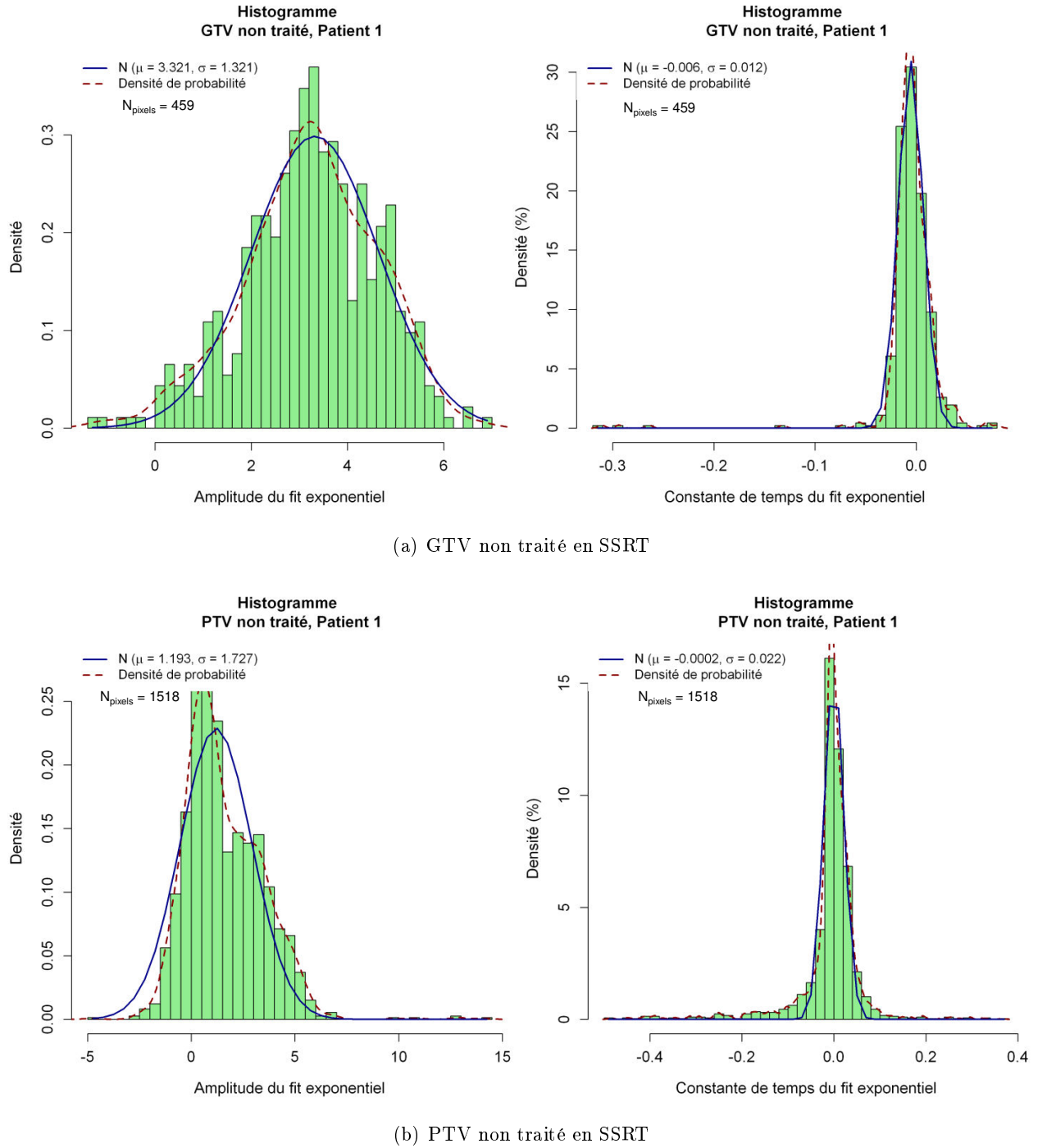


FIGURE 10.6 – Histogrammes (densités) des paramètres d’ajustement par une loi mono-exponentielle décroissante des ROIs GTV et PTV non traités en SSRT du patient 1. À gauche : Amplitude de l’exponentielle en mg/mL . À droite : constante de décroissance de l’exponentielle en min^{-1} (inverse de la constante de temps). La courbe rouge en pointillé représente la densité de probabilité. La courbe bleue correspond à l’ajustement de la densité par une fonction normale de moyenne μ et d’écart-type σ .

10.1.1.5 Distributions spatiales et temporelles des différences de concentration d'iode à l'isocentre

La figure 10.7 montre l'évolution des différences de concentration d'iode sur une coupe du cerveau à l'isocentre de la métastase en fonction du temps. Les pixels en vert correspondent à une différence nulle entre les images du CHU et celles de l'ESRF. Le bleu et le rouge correspondent à des différences négatives et positives respectivement. Ainsi les zones bleues présentent une prise de contraste supérieures à l'ESRF par rapport au CHU, alors que les zones rouges montrent le cas inverse.

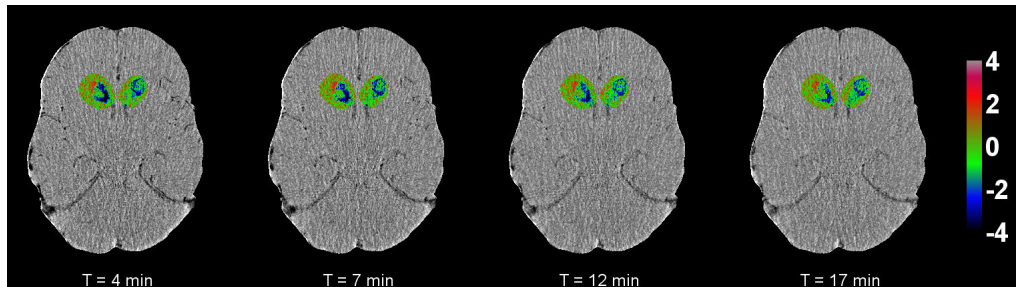


FIGURE 10.7 – Cartes des différences de concentration d'iode absolues en mg/mL au cours du temps du patient 1. Les images du CHU sont considérées comme la référence. Les zones correspondant aux contours PTV sont représentées en couleurs, le reste du cerveau est en niveau de gris.

Nous observons qu'une grande partie des pixels inclus dans le PTV ne présentent aucune différence de prise de contraste dans les deux métastases présentes dans le champ de vue. Les parties en bleue peuvent être la signature de la croissance tumorale vers les ventricules. Au contraire la partie rouge de la métastase traitée en SSRT semble indiquer la formation d'une petite zone nécrotique entre le jour du recrutement et le jour du traitement. Ces observations confirment nos hypothèses sur l'évolution anatomique des métastases de ce patient. Finalement, peu de changements sont observés dans la distribution spatiale de ces zones au cours du temps de l'analyse cinétique (~ 30 minutes) sur cette coupe à l'isocentre.

Pour une étude plus quantitative, les histogrammes 3D de la distribution des concentrations d'iode en fonction du temps sont présentés dans la figure 10.8.

Ces histogrammes montrent que, dans les deux métastases, les différences de concentrations sont centrées autour de zéro. Bien que les mesures moyennes montrées plus tôt montrent des différences inférieures à $0.5 mg/mL$ environ, les différences locales s'étalent dans un intervalle allant de -5 à $5 mg/mL$. L'impact dosimétrique de ces différences sera étudié dans le chapitre 13. Finalement, nous constatons, là également, une faible évolution de ces distributions au cours du temps.

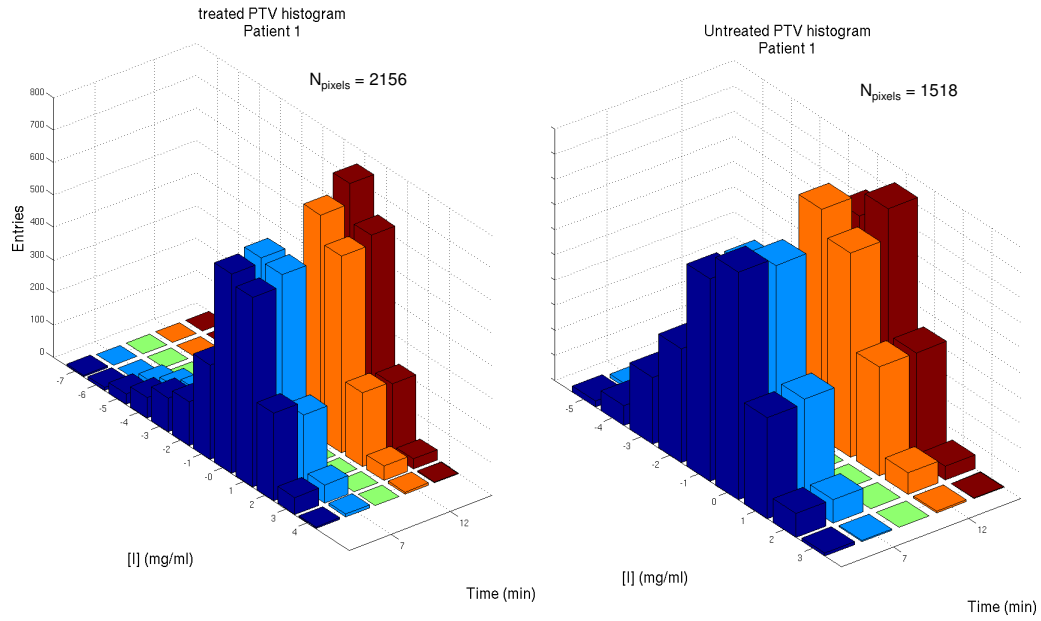


FIGURE 10.8 – Histogrammes en 3D : distribution des différences de concentration absolues en fonction du temps dans les PTVs du patient 1. À gauche : PTV traité en SSRT. À droite : PTV non traité en SSRT.

10.1.2 Deuxième patient

10.1.2.1 Images de suivi cinétique

Les images 10.9 et 10.10 représentent les images cinétiques converties en iode au CHU et à l'ESRF respectivement du patient 2.

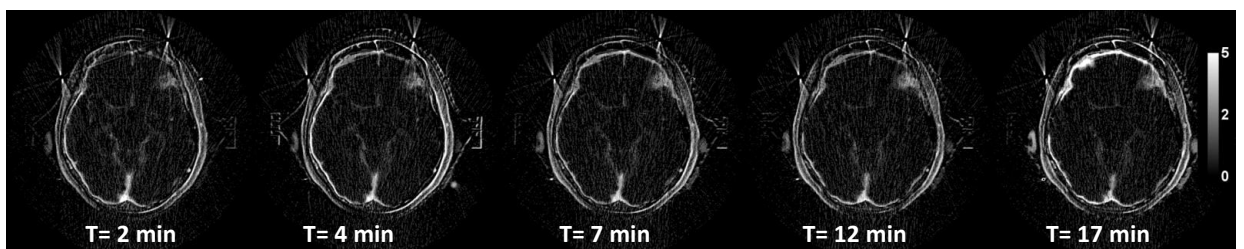


FIGURE 10.9 – Images cinétiques acquises au scanner de radiothérapie du CHU et converties en concentrations d'iode absolues (mg/mL) pour le patient 2.

Nous constatons que pour ce patient, la prise de contraste a évolué entre l'acquisition des deux séries d'images. Nous pouvons voir que malgré le recalage, la tumeur ne semble pas avoir la même forme et se trouver sur la même coupe. De plus, la métastase étant très frontale et la tête étant

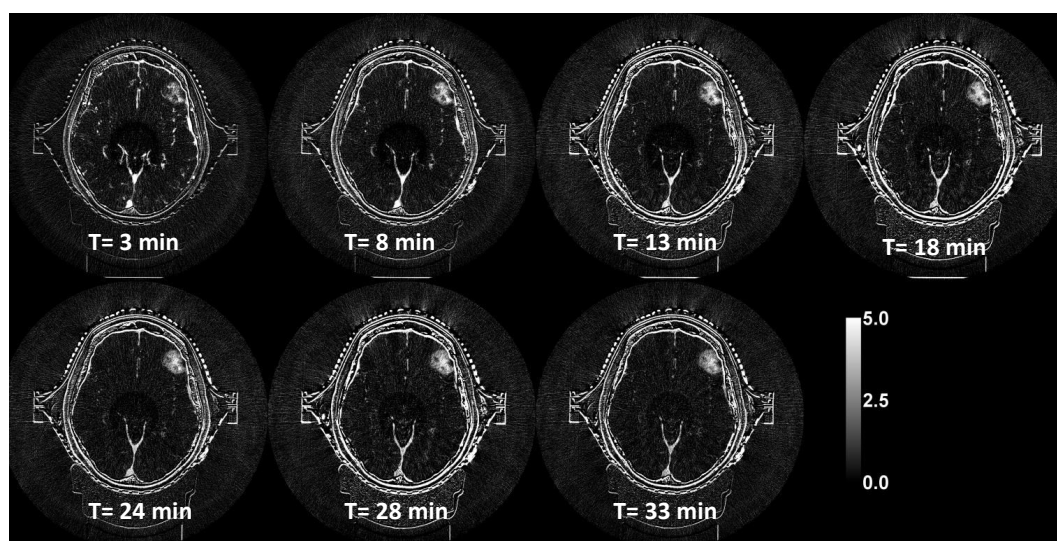


FIGURE 10.10 – Images cinétiques acquises à l'ESRF en SRCT et converties en concentrations d'iode absolues (mg/mL) pour le patient 2.

en position légèrement penchée vers l'avant, la souplesse relative du système de contention peut expliquer ces différences.

Nous remarquons que la métastase possède plusieurs zones nécrotiques qui prennent moins bien le contraste et que les concentrations d'iode atteintes à l'ESRF semblent être plus importantes qu'au CHU.

10.1.2.2 Courbes de suivi cinétique de la métastase

La figure 10.11 montre les courbes cinétiques des différentes ROIs pour le patient 2.

Pour ce patient, les écart-types sont également élevés. Ceci est dû, encore une fois, à l'hétérogénéité de la métastase. Comme le montre la figure 9.6(b), le PTV tracé déborde dans l'os. Les pixels mal soustraits au niveau de l'os à cause des défauts de recalage et inclus dans le PTV (cf. Fig 9.6(b)) ont été segmentés et exclus de la mesure. Cette hétérogénéité est plus importante que pour le patient 1. En effet, la taille de la métastase est plus importante et celle-ci est plus évoluée ce qui engendre une prise de contraste plus hétérogène.

Nous constatons que les concentrations obtenues sont similaires pour les ROIs GTV, PTV, Moyenne et Max au départ. Une différence 0.5 mg/mL environ est observée pour les ROIs GTV, Max et Moyenne à partir du 2^{ème} point. Les courbes correspondant au PTV sont, quant à elles, similaires (cf. Figures 10.11(a) et 10.11(b)).

La figure 10.11(c) montre les résultats de mesures de concentrations d'iode dans les ROIs d'in-

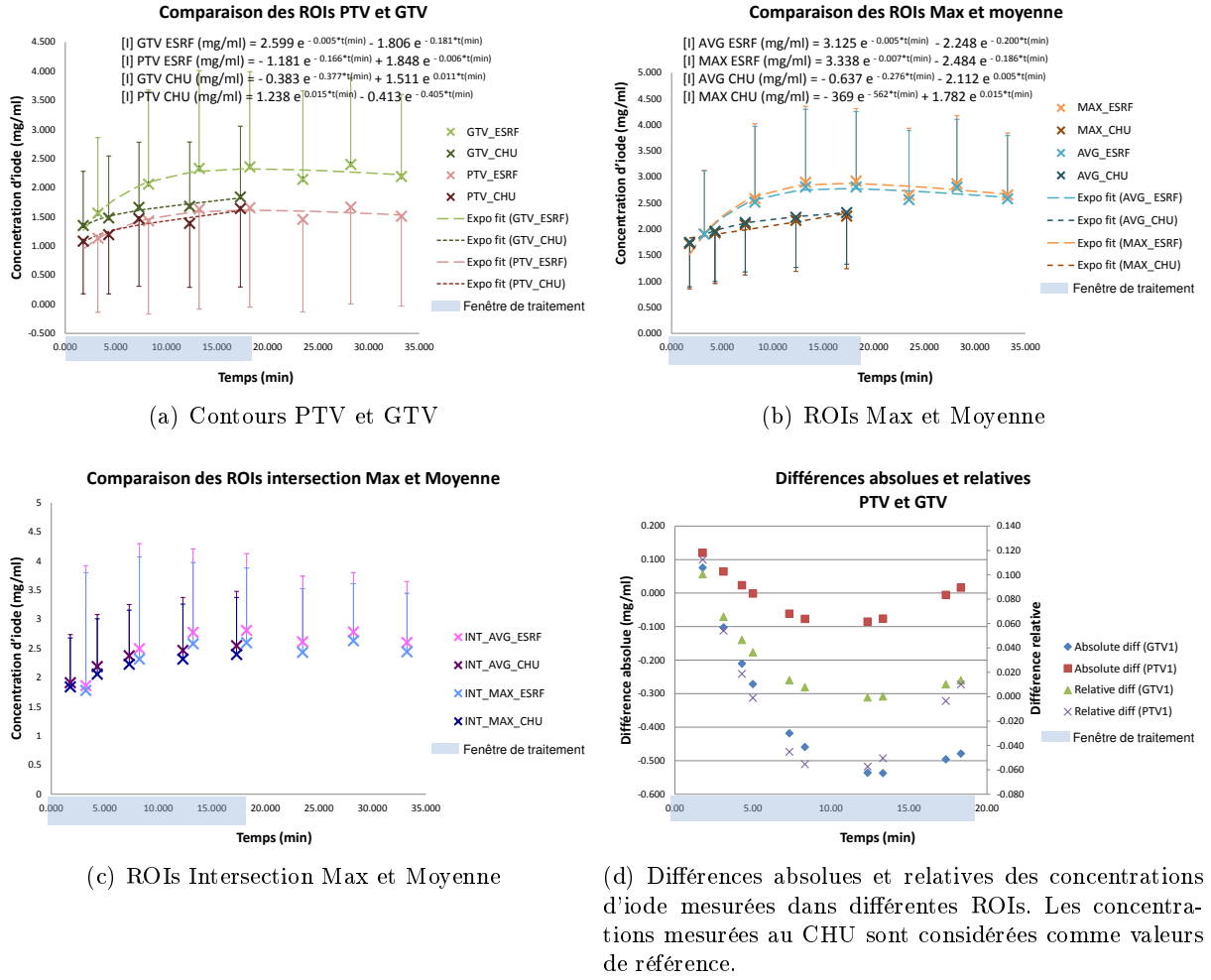


FIGURE 10.11 – Comparaison des courbes cinétiques des ROIs à l'ESRF et au CHU du patient 2. Les barres d'erreur représentées correspondent à l'écart-type des concentrations d'iode mesurées dans les pixels d'une ROI. Les courbes d'ajustement sont en traits pointillés. Les paramètres d'ajustement des courbes cinétiques par des lois exponentielles sont visibles au centre de l'image.

tersection. Nous observons une excellente similitude entre toutes les courbes en termes de concentrations atteintes et de variations temporelles. Nous pouvons ainsi conclure que globalement, la prise de contraste des parties centrales de cette métastase est reproductible entre les deux imageries malgré le délai temporel. Seules les zones périphériques diffèrent légèrement entre les deux et introduisent les faibles écarts de concentrations. Cette différence entre les contours peut être due à une expansion tumorale, mais peut également être une conséquence du tracé manuel des contours intra-utilisateur dépendant, discuté plus tôt dans le paragraphe 1.4.4 du chapitre 1.

La figure 10.11(d) illustre les différences absolues et relatives entre les données du CHU et celles de l'ESRF pour le patient 2.

Les différences absolues ne dépassent pas 0.1 mg/mL dans le PTV et 0.5 mg/mL dans le GTV en valeurs absolues. Les différences relatives sont inférieures à 12% pour ces deux ROIs respectivement. Cela correspond à un maximum de 5% d'erreur sur la dose en moyenne pour ce patient, ce qui reste

dans les tolérances de la radiothérapie standard.

10.1.2.3 Distributions des concentrations d'iode maximales et de leurs constantes de décroissance

Les histogrammes des paramètres de fit dans le GTV et le PTV de ce patient sont présentés dans la figure [10.12](#).

Les amplitudes sont comprises entre 0 et 5 mg/mL et suivent une loi proche d'une gaussienne. La densité de probabilité rappelle plutôt la forme d'une fonction normale asymétrique. Ces concentrations sont en accord avec les mesures cinétiques montrées plus tôt. L'écart-type de cette fonction reflète l'hétérogénéité de la métastase en termes de prise de contraste.

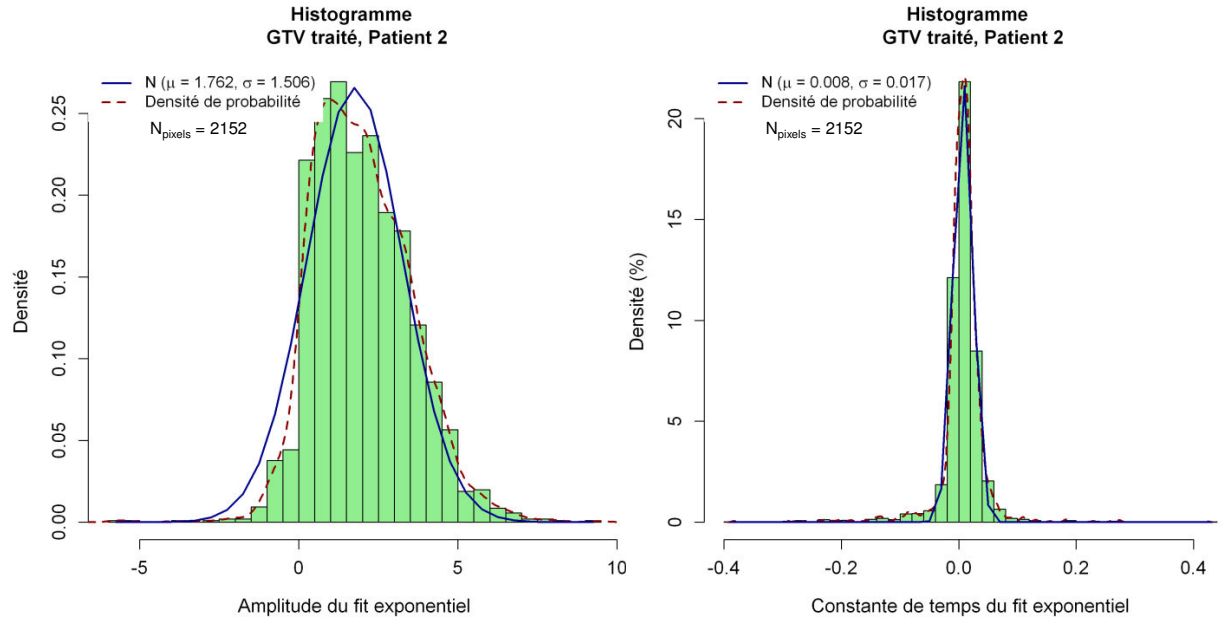
Les constantes de décroissance sont des gaussiennes centrées autour de la valeur zéro. La même explication proposée pour le patient 1 s'applique ici. À savoir la concentration d'iode ne décroît pas à la même vitesse dans tous les pixels.

10.1.2.4 Distributions spatiales et temporelles des différences de concentration d'iode à l'isocentre

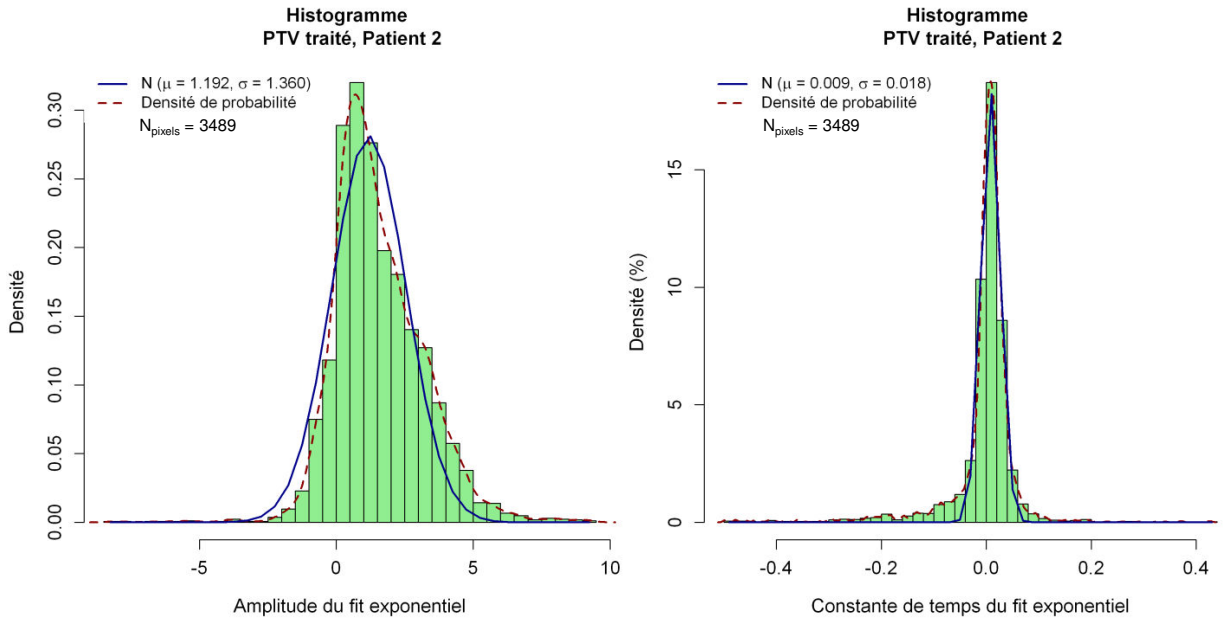
La figure [10.13](#) illustre les différences de concentrations d'iode au cours du temps sur une coupe du cerveau placée à l'isocentre.

Nous observons deux zones périphériques rouge et bleue. Ces zones peuvent être dues aux écarts de positionnement (métastase frontale et tête penchée vers l'avant) mais également à des changements anatomiques intrinsèques de la métastase en analysant une seule coupe axiale unique. Cette analyse a été réalisée sur un volume plus grand (pas uniquement sur la coupe isocentrique) et sera présentée dans la partie suivante.

Malgré tout, l'histogramme [10.14](#) montre que les différences de concentrations d'iode sont centrées en zéro et évoluent peu au cours du temps.



(a) GTV traité en SSRT



(b) PTV traité en SSRT

FIGURE 10.12 – Histogrammes (densités) des paramètres d'ajustement par une loi mono-exponentielle décroissante des ROIs GTV et PTV traités en SSRT du patient 2. À gauche : Amplitude de l'exponentielle en mg/mL . À droite : constante de décroissance de l'exponentielle en min^{-1} (inverse de la constante de temps). La courbe rouge en pointillé représente la densité de probabilité. La courbe bleue correspond à l'ajustement de la densité par une fonction normale de moyenne μ et d'écart-type σ .

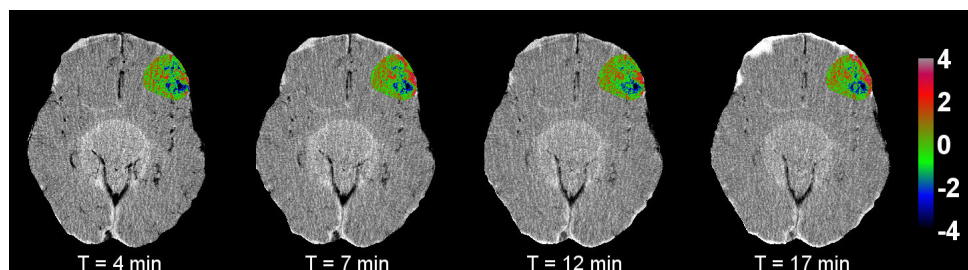


FIGURE 10.13 – Cartes des différences de concentration d'iode absolues en mg/mL au cours du temps du patient 2. Les images du CHU sont considérées comme la référence. La zone correspondant au contour PTV est représentée en couleurs, le reste du cerveau est en niveau de gris.

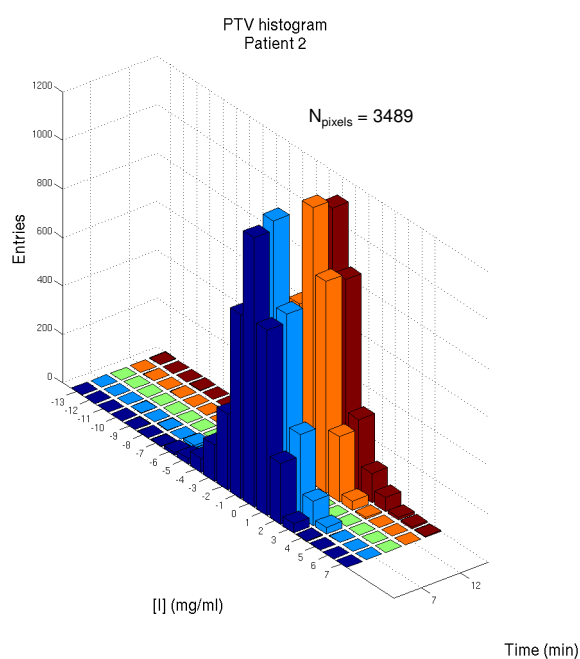


FIGURE 10.14 – Histogrammes en 3D : distribution des différences de concentration absolues en fonction du temps dans le PTV du patient 2.

10.1.3 Troisième patient

10.1.3.1 Images de suivi cinétique

Les images 10.15 et 10.16 représentent les images cinétiques converties en concentrations d'iode au CHU et à l'ESRF respectivement du patient 3. Nous pouvons voir deux métastases sur cette coupe et dans le champ de vue imagé. Seule la métastase accolée à la boîte crânienne à droite a été traitée en SSRT à l'ESRF.

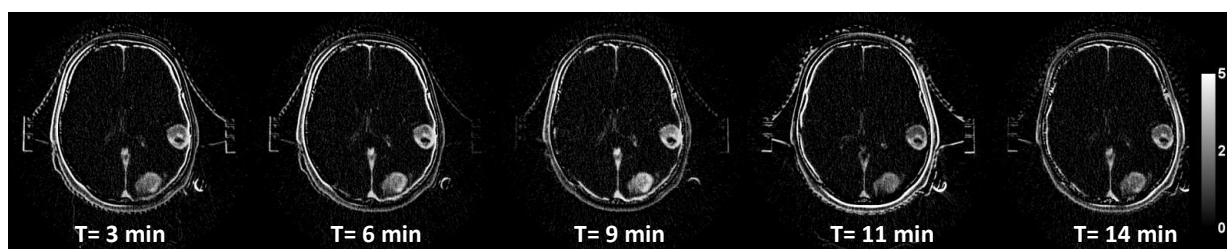


FIGURE 10.15 – Images cinétiques acquises au scanner de radiothérapie du CHU et converties en concentrations d'iode absolues (mg/mL) pour le patient 3.

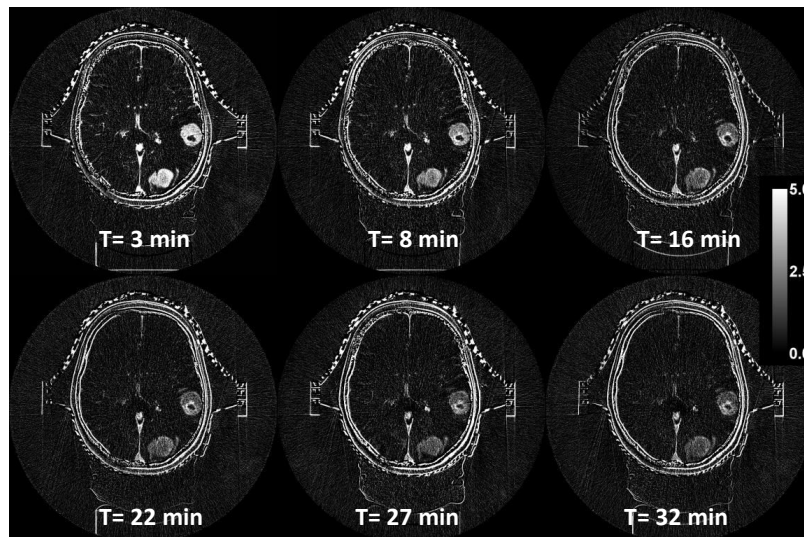


FIGURE 10.16 – Images cinétiques acquises à l'ESRF en SRCT et converties en concentrations d'iode absolues (mg/mL) pour le patient 3.

Nous constatons que la métastase traitée en SSRT a une prise de contraste hétérogène avec un centre nécrotique tandis que la seconde métastase prend le contraste de façon plus homogène sur les deux images.

La différence de la cinétique entre les deux jeux de données semble être faible globalement.

10.1.3.2 Courbes de suivi cinétique de la métastase traitée en SSRT

La figure 10.17 montre les courbes cinétiques moyennes et les écarts moyens de concentrations mesurés dans les différentes ROIs de la métastase traitée en SSRT pour le patient 3.

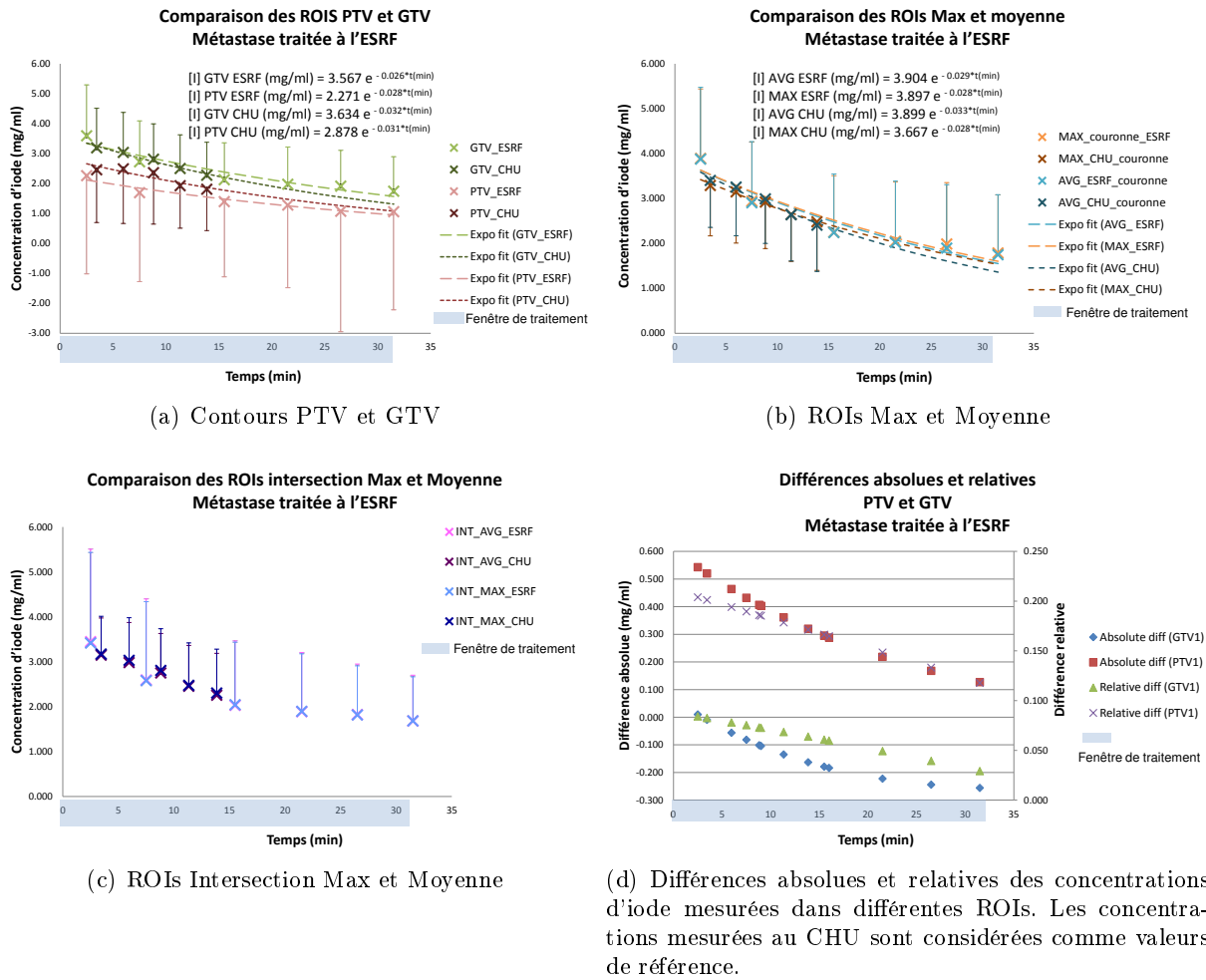


FIGURE 10.17 – Comparaison des courbes cinétiques des ROIs à l'ESRF et au CHU de la métastase traitée en SSRT du patient 3. Les barres d'erreur représentées correspondent à l'écart-type des concentrations d'iode mesurées dans les pixels d'une ROI. Les courbes d'ajustement sont en traits pointillés. Les paramètres d'ajustement des courbes cinétiques par des lois exponentielles sont visibles au centre de l'image.

Les écart-types représentent, comme pour les deux premiers patients, l'hétérogénéité de la métastase. Dans ce cas aussi, les pixels mal soustraits au niveau de l'os et inclus dans le PTV (cf. Fig 9.6(c)) ont été segmentés et exclus de la mesure.

Les courbes représentées dans les figures 10.17(a), 10.17(b) et 10.17(c) confirment que toutes les ROIs ont une prise de contraste reproductible entre les deux imageries. Les paramètres d'ajustement par une mono-exponentielle décroissante sont également similaires. Nous pouvons conclure que les concentrations d'iode mesurées pour cette métastase sont très similaires en moyenne.

La figure 10.17(d) illustre les différences absolues et relatives entre les données du CHU et celles de l'ESRF pour cette métastase du patient 3. Les différences ne dépassent pas 0.5 mg/mL et 20% dans les différentes ROIs environ, soit 5% d'erreur sur la dose en moyenne pour cette métastase.

10.1.3.3 Courbes de suivi cinétique de la métastase non traitée en SSRT

La figure 10.18 montre les courbes cinétiques et les écarts de concentrations mesurés dans les différentes ROIs de la métastase non traitée à l'ESRF pour le patient 3.

Nous constatons que dans ce cas aussi, toutes les ROIs ont une prise de contraste reproductible entre les deux séries d'image. Les paramètres d'ajustement par une mono-exponentielle décroissante confirment cela. Nous pouvons donc conclure que les concentrations d'iode moyennes mesurées pour ce patient dans les deux métastases sont reproductibles.

La figure 10.18(d) montre les différences absolues et relatives entre les données du CHU et celles de l'ESRF pour cette seconde métastase du patient 3. Les différences ne dépassent pas 0.15 mg/mL et 5% dans les différentes ROIs, on espère au maximum 1.5% d'erreur sur la dose en moyenne pour cette métastase.

10.1.3.4 Distributions des concentrations d'iode maximales et de leur constantes de décroissance

Les histogrammes des paramètres de fit des deux métastases sont représentés dans les figures 10.19 et 10.20.

Les histogrammes d'amplitudes des PTV sont également bi-modaux à cause du placement de ces ROIs comme déjà expliqué pour le patient 1 et comme le montre la figure 9.6(c). Les autres histogrammes suivent les lois normales dont les moyennes sont cohérentes avec les mesures cinétiques. Les histogrammes des constante de décroissance sont, comme pour les deux autres patients, centrés autour de zéro avec un écart-type montrant la dispersion due aux différences de décroissance des pixels et au bruit dans les images.

10.1 Suivi temporel de la cinétique du produit de contraste iodé

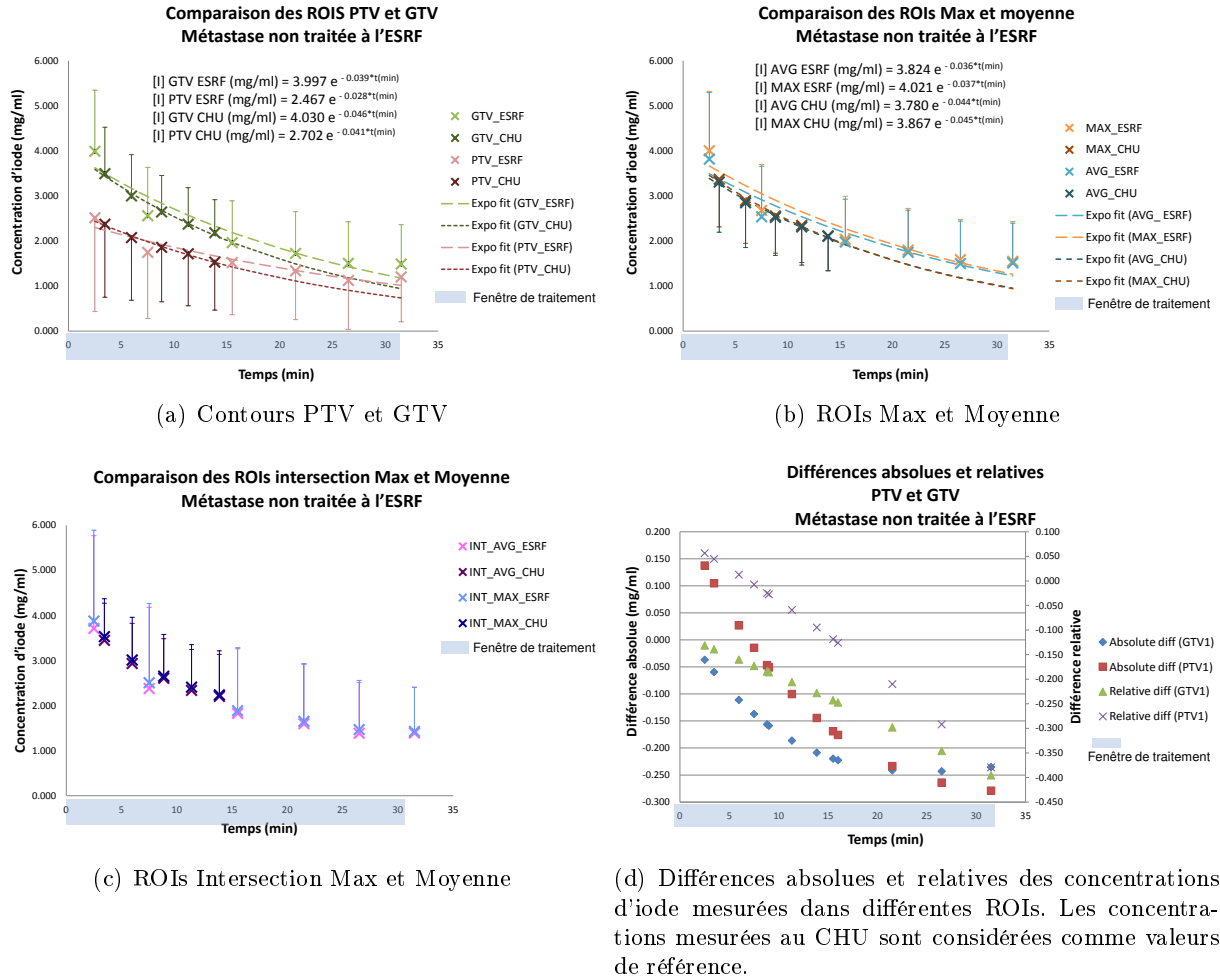


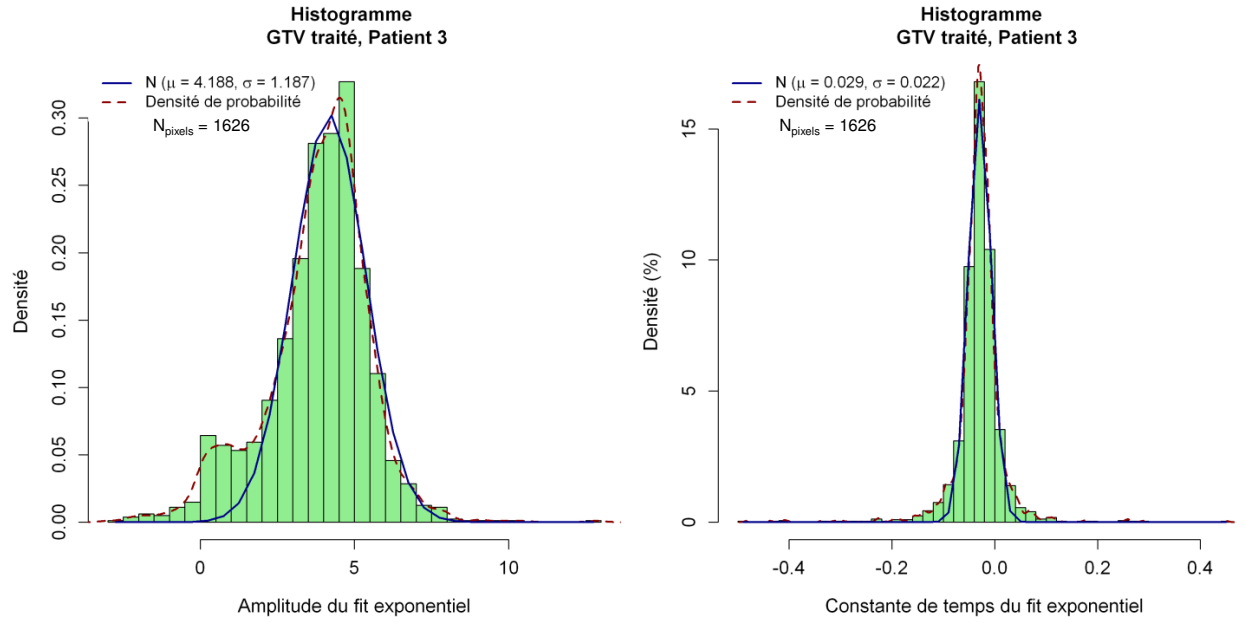
FIGURE 10.18 – Comparaison des courbes cinétiques des ROIs à l'ESRF et au CHU de la métastase non traitée en SSRT du patient 3. Les barres d'erreur représentées correspondent à l'écart-type des concentrations d'iode mesurées dans les pixels d'une ROI. Les courbes d'ajustement sont en traits pointillés. Les paramètres d'ajustement des courbes cinétiques par des lois exponentielles sont visibles au centre de l'image.

10.1.3.5 Distributions spatiales et temporelles des différences de concentration d'iode à l'isocentre

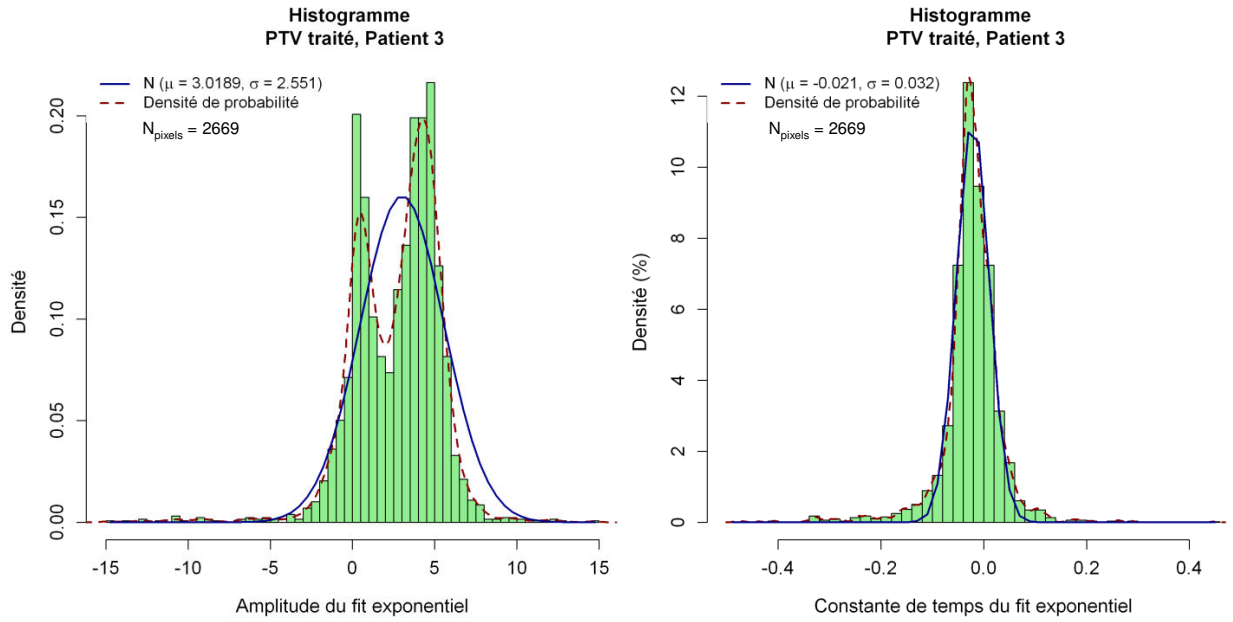
Les cartes des différences de concentration en fonction du temps sont présentées dans le figure 10.21.

Une zone périphérique rouge est observée dans la métastase traitée en SSRT. Des zones périphériques opposées en rouge et bleue sont observées dans la métastase non traitée en SSRT. Ces zones suggèrent l'évolution du réseau vasculaire des métastases en périphérie.

Les histogrammes des différences de concentration de ce patient montrent également très peu de variations des distributions au cours du temps (cf. Fig. 10.22).

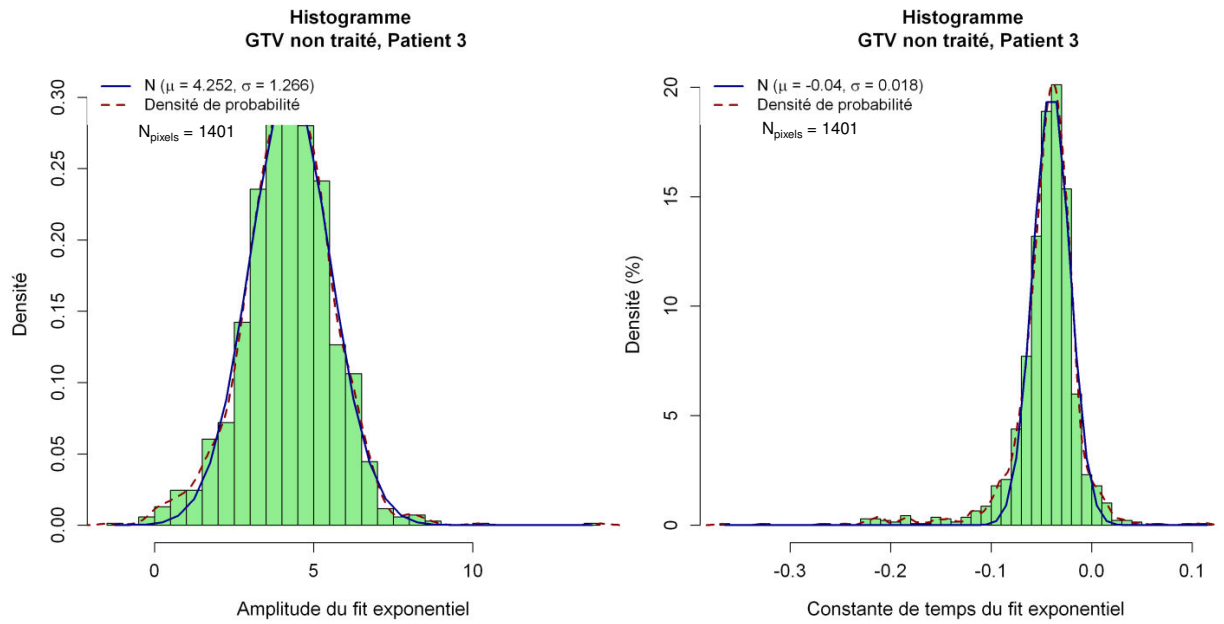


(a) GTV traité en SSRT

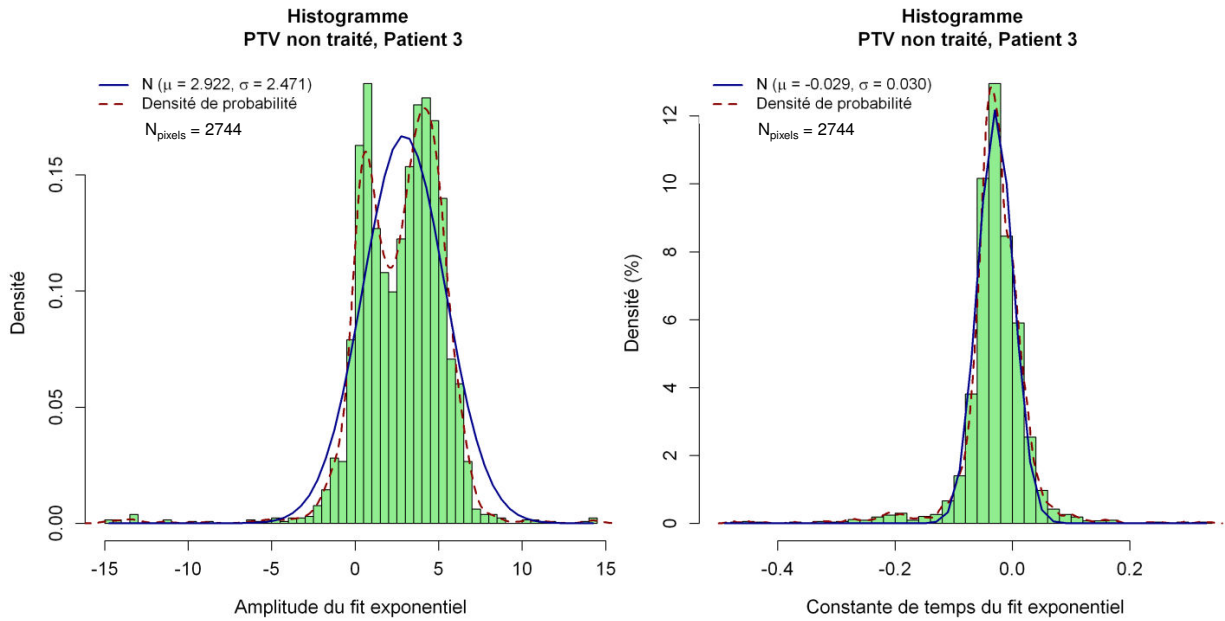


(b) PTV traité en SSRT

FIGURE 10.19 – Histogrammes (densités) des paramètres d’ajustement par une loi mono-exponentielle décroissante des ROIs GTV et PTV traités en SSRT du patient 3. À gauche : Amplitude de l’exponentielle en mg/mL . À droite : constante de décroissance de l’exponentielle en min^{-1} (inverse de la constante de temps). La courbe rouge en pointillé représente la densité de probabilité. La courbe bleue correspond à l’ajustement de la densité par une fonction normale de moyenne μ et d’écart-type σ .



(a) GTV non traité en SSRT



(b) PTV non traité en SSRT

FIGURE 10.20 – Histogrammes (densités) des paramètres d'ajustement par une loi mono-exponentielle décroissante des ROIs GTV et PTV non traités en SSRT du patient 3. À gauche : Amplitude de l'exponentielle en mg/mL . À droite : constante de décroissance de l'exponentielle en min^{-1} (inverse de la constante de temps). La courbe rouge en pointillé représente la densité de probabilité. La courbe bleue correspond à l'ajustement de la densité par une fonction normale de moyenne μ et d'écart-type σ .

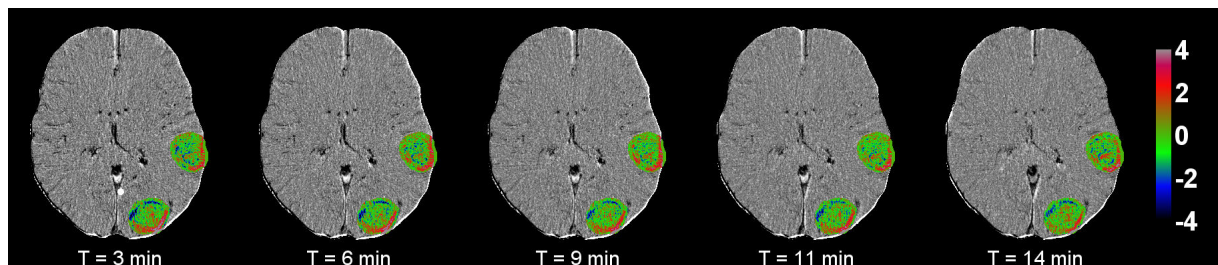


FIGURE 10.21 – Cartes des différences de concentration d'iode absolues en mg/mL au cours du temps du patient 3. Les images du CHU sont considérées comme la référence. Les zones correspondant aux contours PTV sont représentées en couleurs, le reste du cerveau est en niveau de gris.

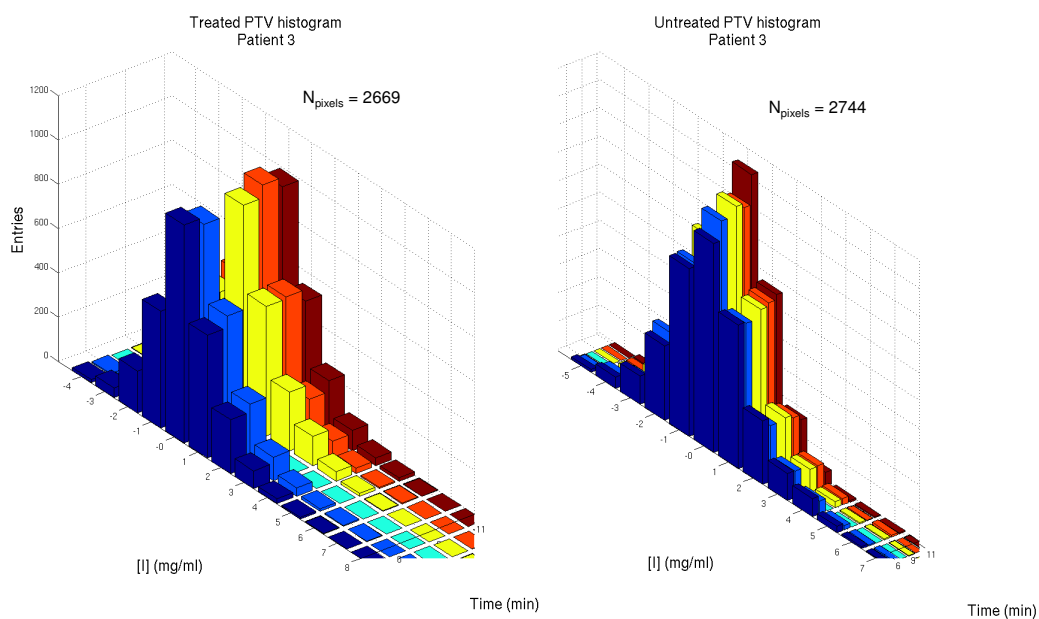


FIGURE 10.22 – Histogrammes en 3D : distribution des différences de concentration absolues en fonction du temps dans les PTVs du patient 3. À gauche : PTV traité en SSRT. À droite : PTV non traité en SSRT.

10.2 Suivi spatial des concentrations d'iode

10.2.1 Premier patient

10.2.1.1 Dispersion spatiale des différences de concentration d'iode

La figure 10.23 représente les différences de concentration d'iode observées sur les différentes coupes axiales où le PTV est visible. Ces différences sont calculées entre les deux scanners volumiques acquis aux moments similaires entre le CHU et l'ESRF (seconde acquisition volumique du CHU) en prenant les images CHU comme référence.

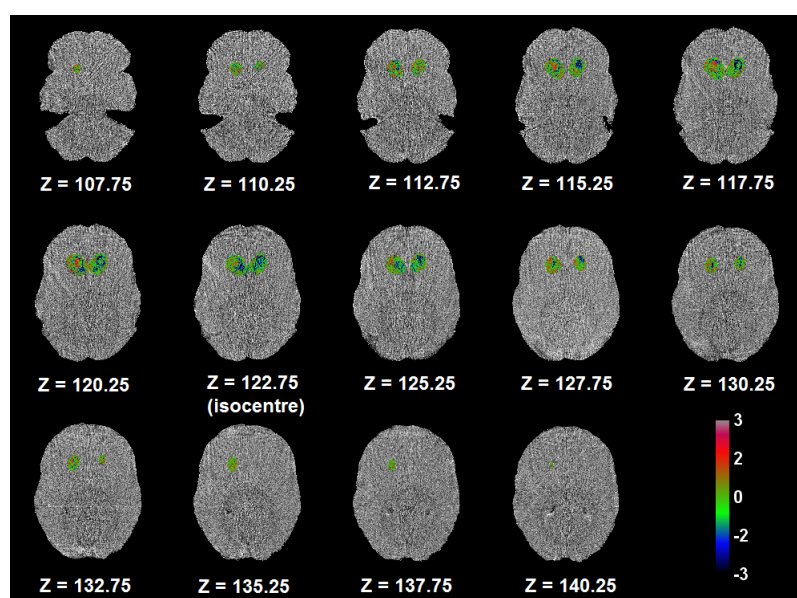


FIGURE 10.23 – Cartes des différences de concentration d'iode absolues en mg/mL en fonction de la position de coupe (axe z en mm), du patient 1. Les images du CHU sont considérées comme la référence. Les zones correspondant aux contours PTV sont représentées en couleurs, le reste du cerveau est en niveau de gris.

Cette figure montre qu'en général, les concentrations d'iode sont reproductibles pour la métastase traitée en SSRT (côté gauche). On observe au centre de cette métastase des zones rouges correspondant à la formation de zones nécrotiques entre le jour de l'imagerie au CHU et le jour de l'imagerie à l'ESRF. On observe également une zone bleue vers le bord inférieur : des concentrations plus élevées sont donc mesurées une dizaine de jours plus tard. Cela correspond à l'expansion de la métastase dans les cavités ventriculaires comme observé plus tôt.

La métastase non traitée en SSRT (côté droit) présente des zones de prises de contraste égales (en vert) ou plus importantes (en bleu). Il n'existe quasiment pas de zones prenant moins le contraste à l'ESRF qu'au CHU. En effet, comme constaté sur les images et les courbes cinétiques présentées plus tôt, cette métastase a subi une évolution importante entre les deux jours d'imagerie. Nous mesurons

donc des concentrations d'iode plus importantes résultant de cette croissance et agressivité. Finalement, nous notons que la coupe à l'isocentre ($z = 122.75mm$) présente la même distribution spatiale des différences de concentration d'iode que la coupe à l'isocentre utilisée lors de l'étude cinétique (cf. Figure 10.7). Le choix d'interpolation pixel par pixel pour extraire des cartes à des temps manquants, lors de la première analyse cinétique, est donc justifié.

10.2.1.2 Mesures moyennes des différences de concentration d'iode

La figure 10.24(a) montre les concentrations moyennes d'iode dans les volumes entiers (3D) des cibles GTV et PTV, mesurées sur les scanners volumiques au CHU et à l'ESRF. La figure 10.24(b) montre les mesures de concentrations moyennes d'iode de ces deux contours sur une coupe de scanner volumique à l'isocentre (2D). Ces dernières mesures sont comparées aux concentrations moyennes extraites des images cinétiques.

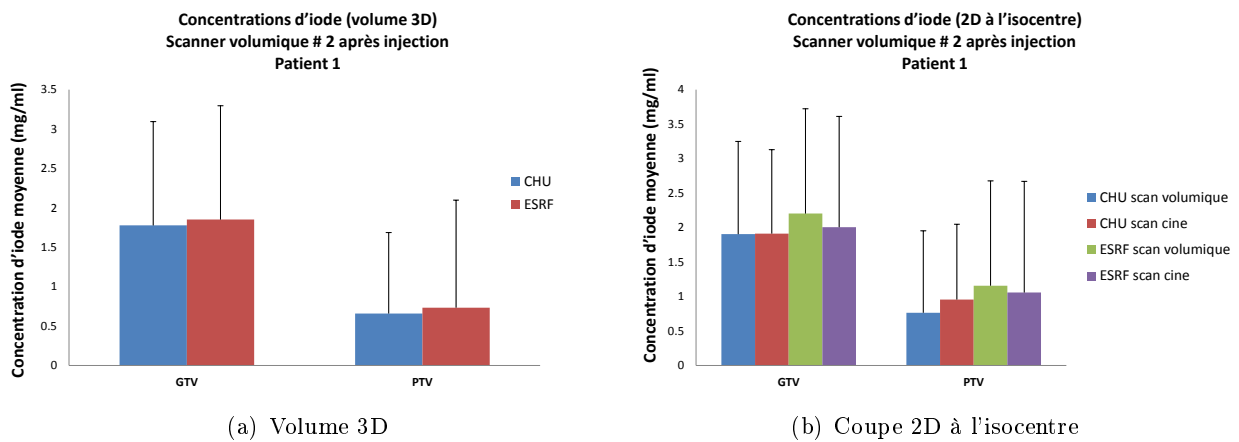


FIGURE 10.24 – Comparaison des moyennes de concentration d'iode mesurées dans le GTV et le PTV, au CHU et à l'ESRF sur les images volumiques (scan volumique) et cinétiques (scan cine). À gauche, les mesures sont effectuées dans le volume entier (3D) sur le scanner volumique. À droite, les mesures sont effectuées sur une coupe du scanner volumique à l'isocentre. Ces dernières mesures sont comparées aux mesures cinétiques.

Nous observons qu'en 3D, les mesures moyennes de concentrations d'iode, dans le GTV et le PTV, sont similaires au CHU et à l'ESRF. Globalement, les concentrations d'iode sont donc équivalentes. En effet, comme montré dans la figure 10.23, sur une même coupe, on observe des zones bleues et rouges qui se compensent quand on calcule la moyenne de leurs valeurs de concentrations. Nous ne pouvons pas confirmer cette observation par un test statistique puisqu'il s'agit de comparer deux mesures expérimentales uniquement.

La comparaison des mesures effectuées sur une coupe à l'isocentre montre quelques faibles écarts qui ne dépassent pas 0.5 mg/mL dans tous les cas. Ce résultat est cohérent avec les observations de l'analyse cinétique effectuée plus tôt dans ce chapitre. Les moyennes locales sur cette coupe sont un peu plus élevées à l'ESRF en comparaison avec celles du CHU et peuvent engendrer un écart dosimétrique inférieur à 5%.

10.2.1.3 Histogrammes des différences de concentration

Pour un aspect plus quantitatif que la visualisation des différences de concentration et des mesures moyennes, nous avons tracé les histogrammes des différences de concentration d'iode mesurées dans les volumes entiers du GTV et du PTV pour les deux métastases. Ces résultats sont présentés dans les figures 10.25 et 10.26 pour les métastases traitée et non traitée en SSRT respectivement.

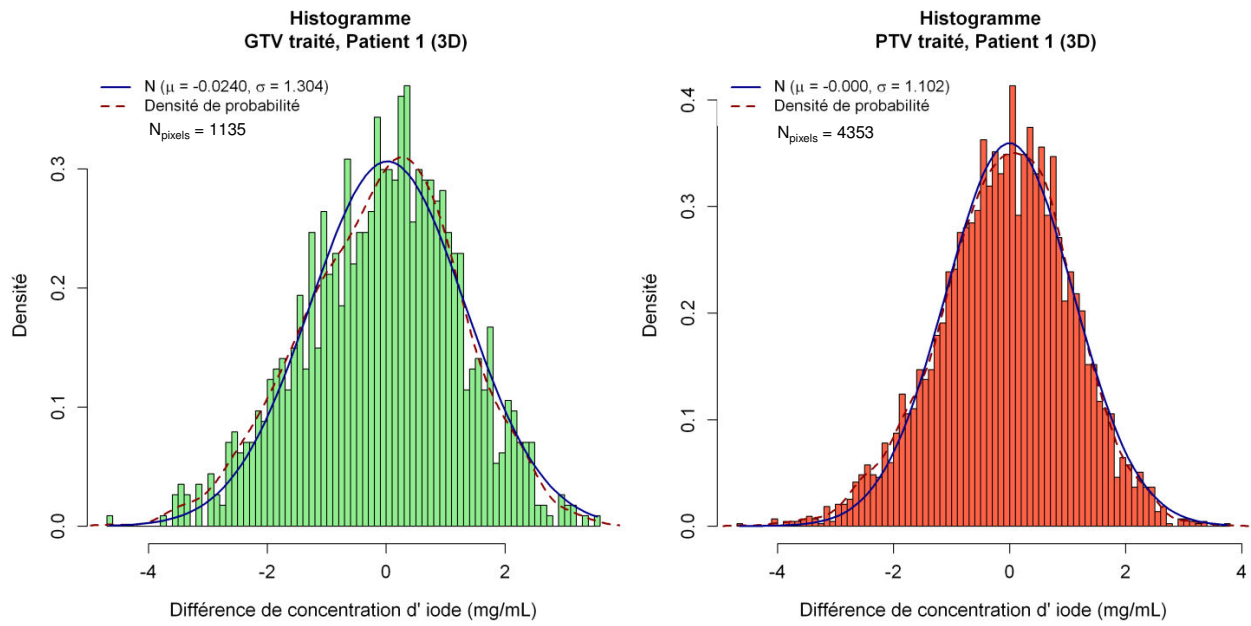


FIGURE 10.25 – Histogrammes (densités) des différences de concentration absolues, dans le volume 3D des ROIs GTV (en vert) et PTV traités en SSRT (en rouge) du patient 1, calculées par rapport au second scanner volumique après injection du CHU.

Les histogrammes des GTV et PTV traités en SSRT suivent une loi normale centrée réduite. Ainsi, 68% des pixels sont ainsi compris entre $\pm 1 \text{ mg/mL}$ et 95% des pixels sont compris entre $\pm 2 \text{ mg/mL}$. Cette dispersion résulte de la dispersion réelle des concentrations d'iode mesurées et du bruit de l'image. Cela veut dire que dans 95% des pixels, de taille 0.977 mm , de la métastase, l'incertitude sur la dose peut atteindre jusqu'à 20% localement. Cette valeur est trop élevée et peut créer des points chauds lors de la dosimétrie. Néanmoins, selon l'angle utilisé pour un faisceau donnée, ces différences peuvent se compenser pour donner lieu à une incertitude globale faible, voire nulle. Cet aspect sera traité en détail dans le chapitre 13 en comparant directement les calculs de dose.

Les histogrammes des GTV et PTV non traités en SSRT suivent également une loi normale légèrement décalée vers les valeurs négatives. Ce décalage signifie qu'on mesure en moyenne des concentrations plus élevées à l'ESRF. Cette observation est cohérente avec les résultats obtenus précédemment pour cette métastase qui a évolué, pendant l'intervalle de temps séparant les deux

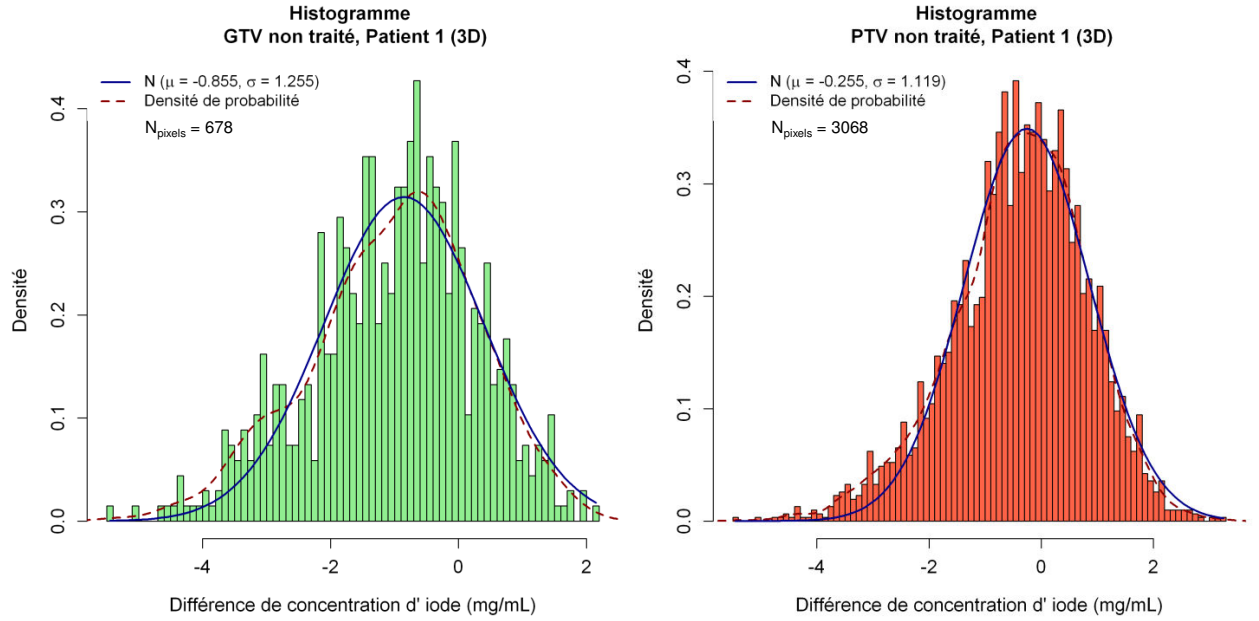


FIGURE 10.26 – Histogrammes (densités) des différences de concentration absolues, dans le volume 3D des ROIs GTV (en vert) et PTV non traités en SSRT (en rouge) du patient 1, calculées par rapport au second scanner volumique après injection du CHU.

imageries.

Des histogrammes de différences des concentrations d'iode ont été également mesurés sur la coupe à l'isocentre uniquement. D'autres histogrammes ont été faits aussi pour le volume entier des contours mais en utilisant les scanners volumiques éloignés sur l'échelle de temps entre le CHU et l'ESRF (scanner volumique entre les acquisitions cinétiques au CHU). Ces résultats sont donnés dans les annexes C, page 291 et D page 296 respectivement.

Tous ces histogrammes montrent les mêmes tendances montrées ici en termes de dispersion. On en conclut que la dispersion des pixels étudiée sur une coupe peut être représentative du comportement global du volume. De plus, les histogrammes des différences entre les scanners espacés temporellement ne subissent pas de gros changements par rapport à ceux représentés dans cette section. Cela montre, encore une fois, que les concentrations d'iode dans la métastases varient peu au cours du temps de l'acquisition des images.

10.2.2 Deuxième patient

10.2.2.1 Dispersion spatiale des différences de concentration d'iode

La figure 10.27 représente les différences de concentration d'iode observées sur les différentes coupes axiales où le PTV est visible.

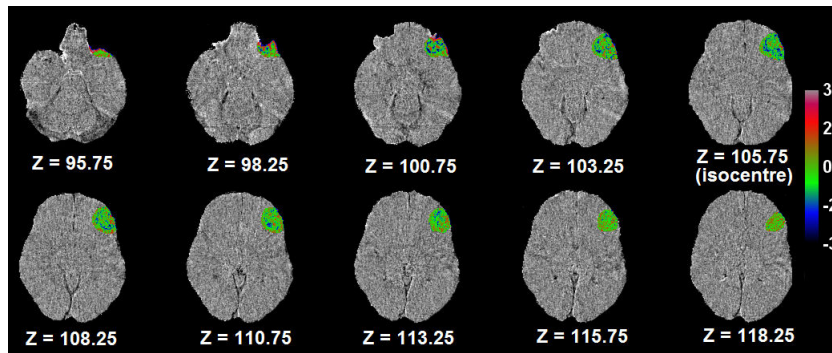


FIGURE 10.27 – Cartes des différences de concentration d'iode absolues en mg/mL en fonction de la position de coupe (axe z en mm), du patient 2. Les images du CHU sont considérées comme la référence. Les zones correspondant aux contours PTV sont représentées en couleurs, le reste du cerveau est en niveau de gris.

Nous observons qu'une majorité des pixels est située autour de zéro. Une petite zone en bleue apparaît autour de l'isocentre marquant la formation d'une nécrose. Quelques petits amas de pixels rouges sont dispersés sur les bords du PTV. Ces pixels peuvent correspondre à des zones de néoangiogenèse.

10.2.2.2 Mesures moyennes des différences de concentration d'iode

La figure 10.28(a) montre les concentrations moyennes d'iode dans les volumes entiers du GTV et du PTV, mesurées sur les scanners volumiques au CHU et à l'ESRF. La figure 10.28(b) montre les mesures de concentrations moyennes d'iode de ces deux contours sur une coupe de scanner volumique à l'isocentre. Ces dernières mesures sont comparées à aux concentrations moyennes extraites des images cinétiques.

Nous remarquons que globalement en 3D, les mesures moyennes de concentrations d'iode, dans le GTV et le PTV, sont similaires. La comparaison des mesures effectuées sur une coupe à l'isocentre montre un écart de $0.5 mg/mL$ entre les mesures du CHU et celles de l'ESRF pour le GTV. Les mesures du GTV sur le scanner cinétique ou volumique pour la même modalité d'imagerie sont en cohérence. Concernant le PTV, les mesures cinétiques au CHU et à l'ESRF sont égales. Néanmoins, un écart de $1 mg/mL$ a lieu entre les mesures sur les scanners volumiques du CHU et de l'ESRF. Ces constatations sont en cohérence avec les résultats observés lors de l'analyse cinétique sur une coupe à l'isocentre ($0.7 mg/mL$ d'écart en moyenne).

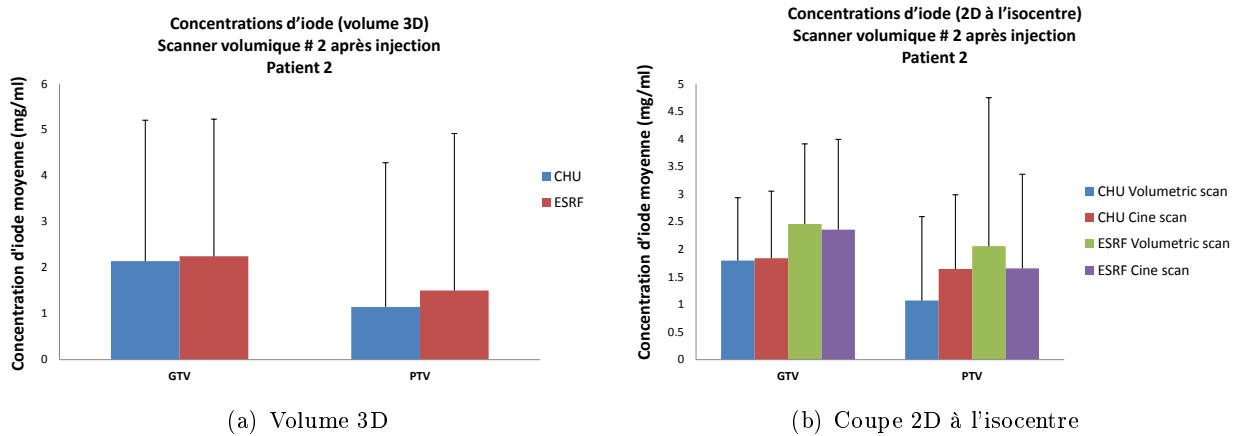


FIGURE 10.28 – Comparaison des moyennes de concentration d'iode mesurées dans le GTV et le PTV, au CHU et à l'ESRF sur les images volumiques (scan volumique) et cinétiques (scan cine). À gauche, les mesures sont effectuées dans le volume entier (3D) sur le scanner volumique. À droite, les mesures sont effectuées sur une coupe du scanner volumique à l'isocentre. Ces dernières mesures sont comparées aux mesures cinétiques.

10.2.2.3 Histogrammes des différences de concentration

La mesure moyenne dans une ROI est une première approche simple mais peut noyer l'information quand il s'agit d'une zone hétérogène comme c'est souvent le cas dans une métastase cérébrale. Pour cela, nous avons tracé les histogrammes des différences de concentration d'iode mesurées dans les volumes entiers du GTV et du PTV. Ces résultats sont présentés dans la figure 10.29.

Les dispersions des concentrations d'iode dans les deux contours, GTV et PTV, suivent des lois normales centrées en -0.4 et -0.2 mg/mL et d'écart-types égaux à 1.133 mg/mL . Ces valeurs sont en cohérence avec les mesures moyennes du paragraphe précédent et les mesures cinétiques.

Comme pour le patient 1, des résultats supplémentaires de la comparaison d'une coupe à l'isocentre ou entre deux scanners volumiques espacés dans le temps sont présentés dans les annexes C, page 293 et D page 297. Le même type de dispersion et le même ordre de grandeur des concentrations moyennes (< 0.6 mg/mL) ainsi que des écart-types sont observés. Les mêmes conclusions faites pour le patient 1 sont donc valables, à savoir la coupe à l'isocentre est représentative du reste du volume (3673 pixels pour le GTV et 7171 pixels pour le PTV) et les concentrations d'iode sont quasi-stables pendant l'irradiation.

10.2.3 Troisième patient

10.2.3.1 Dispersion spatiale des différences de concentration d'iode

La figure 10.30 représente les différences de concentration d'iode observées sur les différentes coupes axiales où le PTV est visible.

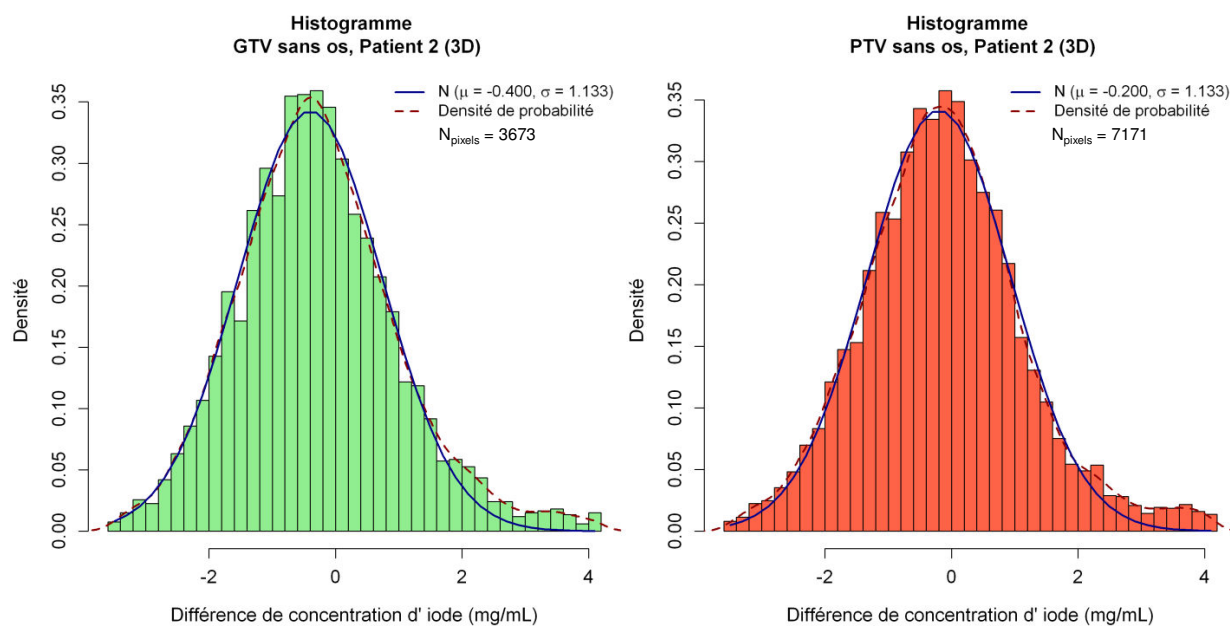


FIGURE 10.29 – Histogrammes (densités) des différences de concentration absolues, dans le volume 3D des ROIs GTV (en vert) et PTV traités en SSRT (en rouge) du patient 2, calculées par rapport au second scanner volumique après injection du CHU.

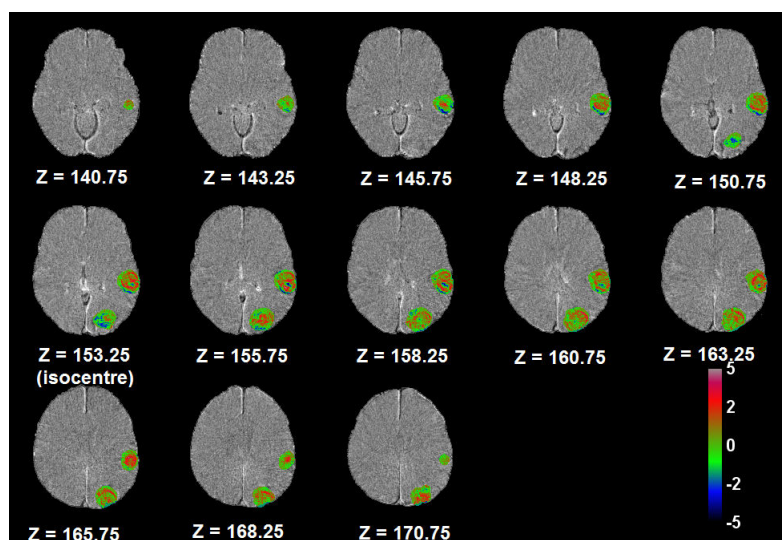


FIGURE 10.30 – Cartes des différences de concentration d'iode absolues en mg/mL en fonction de la position de coupe (axe z en mm), du patient 3. Les images du CHU sont considérées comme la référence. Les zones correspondant aux contours PTV sont représentées en couleurs, le reste du cerveau est en niveau de gris.

Les différences de concentrations d'iode des deux métastases de ce patient sont très hétérogènes. Deux grandes zones centrales en rouge sont observées dans chacune des deux métastases. Ces zones caractérisent la formation de deux parties nécrotiques. De façon similaire, nous observons autour des deux métastases (bords) des parties plus fines en bleue caractéristiques de la formation de nouveaux vaisseaux. Ce comportement constitue la signature d'une croissance tumorale agressive. Contrairement aux deux patients précédents, les cartes de dispersion des différences de concentration d'iode dans le volume entier de la métastase, de ce patient, apportent des informations différentes par rapport aux cartes de dispersion temporelle sur une coupe à l'isocentre (cf. Figure 10.21). Les différences paraissent importantes contrairement à ce que montrent les courbes cinétiques de la figure 10.17, où on voit les courbes correspondre parfaitement. Cela peut être expliqué par le fait qu'un recalage sur un volume entier du cerveau est plus précis qu'un recalage quand on dispose uniquement d'une seule coupe imagée. Ces données volumiques sont donc peut être plus fiables.

10.2.3.2 Mesures moyennes des différences de concentration d'iode

La figure 10.31(a) montre les concentrations moyennes d'iode dans les volumes entiers du GTV et du PTV, mesurées sur les scanners volumiques au CHU et à l'ESRF. La figure 10.31(b) montre les mesures de concentrations moyennes d'iode de ces deux contours sur une coupe de scanner volumique à l'isocentre. Ces dernières mesures sont comparées aux concentrations moyennes extraites des images cinétiques.

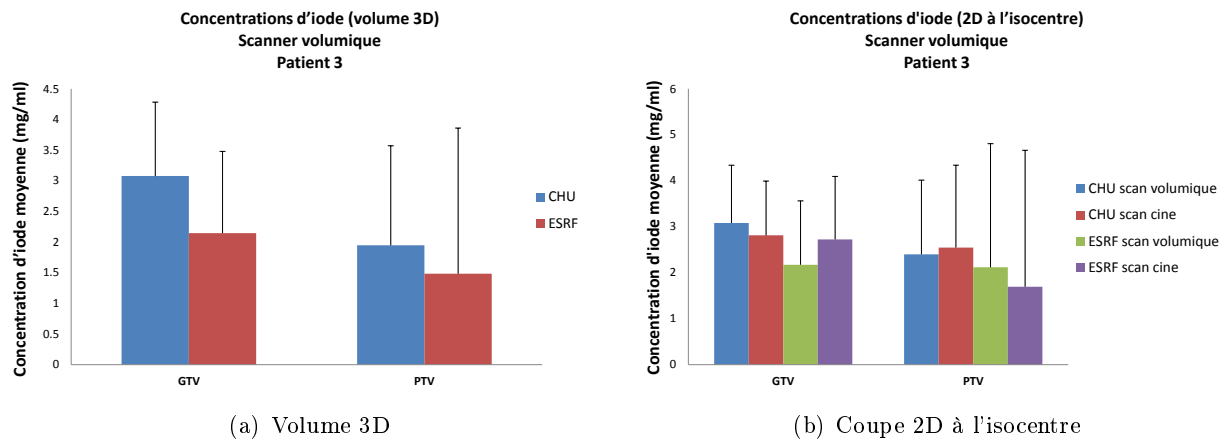


FIGURE 10.31 – Comparaison des moyennes de concentration d'iode mesurées dans le GTV et le PTV, au CHU et à l'ESRF sur les images volumiques (scan volumique) et cinétiques (scan cine). À gauche, les mesures sont effectuées dans le volume entier (3D) sur le scanner volumique. À droite, les mesures sont effectuées sur une coupe du scanner volumique à l'isocentre. Ces dernières mesures sont comparées aux mesures cinétiques.

Nous constatons, là encore, des écarts compris entre 0.5 et 1 mg/mL entre le CHU et l'ESRF pour toutes les acquisitions, ce qui confirme les écarts observés. L'erreur sur le facteur d'augmentation de dose (DEF) pourrait donc varier entre 5 et 10% en moyenne sur tout le volume de la métastase.

10.2.3.3 Histogrammes des différences de concentration

Pour compléter cette dernière information, nous avons tracé les histogrammes des différences de concentration d'iode mesurées dans les volumes entiers du GTV et du PTV pour les deux métastases. Ces résultats sont présentés dans les figures 10.32 et 10.33, pour les métastases traitée en SSRT ou traitée en stéréotaxie conventionnelle respectivement.

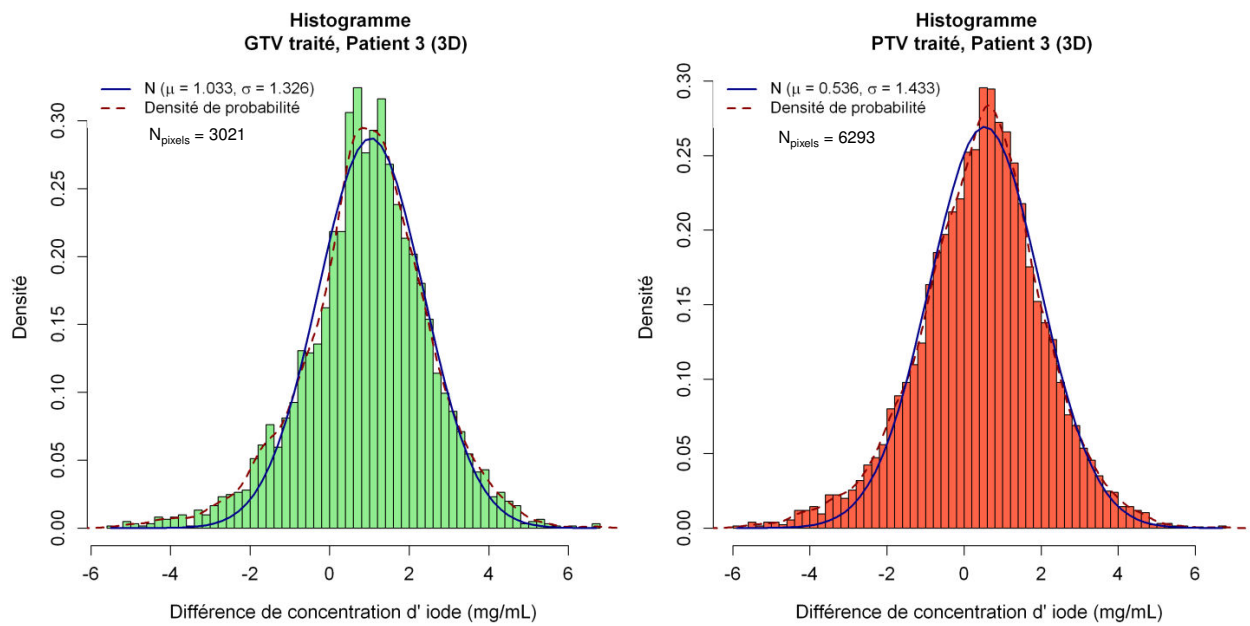


FIGURE 10.32 – Histogrammes (densités) des différences de concentration absolues dans le volume 3D des ROIs GTV (en vert) et PTV traités en SSRT (en rouge) du patient 3.

Les distributions des différences de concentration d'iode pour ce patient suivent des lois gaussiennes centrées sur des valeurs positives de concentrations pour les 4 contours (2 GTV et 2 PTV). Cela veut dire qu'en moyenne, on mesure dans tout le volume des valeurs plus élevées de concentrations d'iode au CHU qu'à l'ESRF. Les écart-types de ces distributions sont aussi plus élevés que ceux des patients précédents, indiquant une plus grande hétérogénéité des concentrations. Les écarts dans les GTV sont en moyenne plus élevés (1.03 et 0.77 mg/mL respectivement) que ceux dans les PTV (0.54 et 0.38 mg/mL respectivement). Les distributions sur une coupe à l'isocentre, données en annexe (cf. C, page 294, présentent les mêmes caractéristiques de ces distributions volumiques. Nous pouvons donc espérer des écarts sur le facteur d'augmentation de dose inférieure à 10% en moyenne.

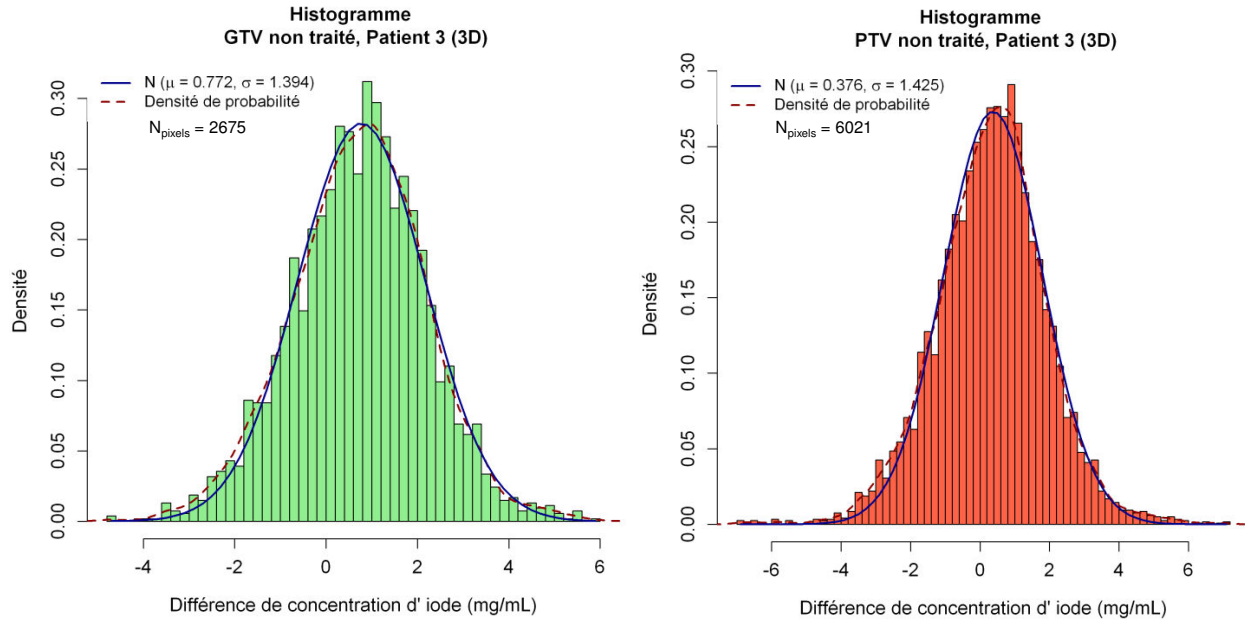


FIGURE 10.33 – Histogrammes (densités) des différences de concentration absolues dans le volume 3D des ROIs GTV (en vert) et PTV non traités en SSRT (en rouge) du patient 3.

10.3 Discussion et conclusion

L'objectif de cette étude était d'étudier la reproductibilité des concentrations d'iode atteintes dans les métastases cérébrales ainsi que leurs hétérogénéités, pour les trois premiers patients traités en SSRT, entre l'imagerie effectuée au CHU (jour de recrutement et de planification du traitement) et celle faite à l'ESRF (jour du traitement). En effet, durant la période qui sépare ces deux processus (une dizaine de jours), des évolutions peuvent avoir lieu dans les métastases (création de nouveaux vaisseaux, nécrose, expansion...) et ainsi impacter la dosimétrie du patient. Quand des changements importants modifient la prise de contraste et le volume de la métastase à traiter, des erreurs dosimétriques peuvent avoir lieu.

Le premier patient qui a fait l'objet de cette étude était porteur de deux métastases de mélanome dans les ventricules. Seule une des deux métastases avait été traitée avec une fraction de 5 Gy en SSRT à l'ESRF. Le complément du traitement avait été délivrée par stéréotaxie standard au CHU de Grenoble.

La visualisation des images avant tout traitement et analyse de données nous indiquait qu'une évolution rapide de ces deux métastases avaient eu lieu surtout pour la métastase non traitée en SSRT. On pouvait observer des zones de prise de contraste plus élevées à l'ESRF. Cette évolution était prévisible puisque les produits perméabilité-surface moyens des deux métastases, traitée et non traitée par SSRT, valaient 8.93 et 20.39 $mL/min/100g$ respectivement reflétant leurs fortes agressivités.

Le second patient inclus dans cette étude était porteur d'une métastase d'un adénocarcinome pulmonaire, frontale et accolée à l'os du crâne. Les premières images montraient des changements

de la morphologie et de la prise de contraste de cette métastase durant la période séparant les deux imageries. Le produit perméabilité-surface moyen de cette métastase était plus faible que ceux des métastases du patient 1 et était égal à $4.9 \text{ mg/min}/100g$. De plus, la métastase de ce patient était particulièrement hétérogène avec plusieurs centres nécrotiques.

Le troisième patient était porteur de deux métastases hétérogènes d'un cancer du sein dont une seule traitée en SSRT. des différences de concentration d'iode pouvaient être observées sur les images mais aucune évolution physique significative n'était visible.

Pour quantifier les changements en termes de prise de contraste des métastases, nous avons comparé les images cinétiques et volumiques acquises à l'ESRF le jour du traitement avec les images du CHU, considérées alors comme référence puisque le plan de traitement se base là-dessus. Diverses étapes de recalage, d'interpolation et de traitement des images acquises, à l'ESRF et au CHU, étaient nécessaires afin de mettre les images dans le même référentiel en termes de résolution, champ de vue et coordonnées, et extraire des données fiables et pertinentes.

L'analyse et la comparaison à l'aide de régions d'intérêt ainsi que l'étude de la dispersion grâce aux histogrammes, utilisant les images volumiques (3D) et cinétiques (2D), ont montré une cohérence des résultats pour les deux premiers patients.

En effet, les mesures effectuées sur les images cinétiques à l'isocentre du patient 1 ont montré des écarts en concentrations d'iode inférieurs à 0.6 mg/mL dans le PTV de la métastase traitée en SSRT et 0.7 mg/mL pour la seconde métastase. Les mesures sur les images volumiques ont montré une reproductibilité de ces valeurs avec 0.5 mg/mL d'écart en moyenne dans le PTV traité, soit une erreur inférieure à 5% en moyenne sur la dose dans le volume cible.

Pour le patient 2, nous avons mesurés des écarts moyens autour de 0.5 mg/mL dans le PTV sur les images cinétiques et des écarts inférieurs à 0.4 mg/mL sur les images volumiques.

Les résultats d'analyse du patient 3 étaient plus mitigés et n'ont pas conduit tout à fait aux mêmes résultats entre les images cinétiques et les images volumiques. En effet, les images cinétiques montraient un accord entre les concentrations d'iode au CHU et à l'ESRF, avec des écarts plus faibles que 0.5 mg/mL d'iode, tandis que les mesures sur le volume ont donné des écarts plus élevés allant jusqu'à 1 mg/mL . De plus la dispersion des différences de concentration d'iode étaient plus hétérogène que les deux premiers patients. Ceci peut être dû à un mauvais recalage des images cinétiques où on ne disposait que d'une coupe unique à l'isocentre en comparaison avec un recalage du volume entier.

En général, nous pouvons dire que les différences moyennes en termes de prise de contraste sont faibles et laissent donc une faible amplitude de variation en termes d'augmentation du dépôt de dose moyenne dans les métastases. Sur cette base, la répétition de l'imagerie à l'ESRF a été abandonnée pour le moment.

Nous avons pu voir que les mesures avec des ROIs délinées sur des images moyennes temporelles ou sur une projection des intensités maximales donnaient des résultats équivalents. Les deux types de projection, à partir des temps suivant la fin de la seconde injection, donnent ainsi une information complète sur le forme de la métastase.

Nous avons également constaté que les mesures à l'aide des ROIs Moyenne et Max tracées indépendamment sur les images ESRF et CHU donnaient les mêmes résultats que des mesures à l'aide de ROIs prenant l'intersection entre les deux jeux d'images. Cela est dû au fait que les ROIs intersec-

tions représentaient une grande surface des ROIs indépendantes, ce qui veut dire que les métastases n'avaient en moyenne pas beaucoup évoluées morphologiquement parlant.

Deux résultats communs ont été observés pour ces trois patients : la forte hétérogénéité dans toutes les mesures moyennes de concentrations d'iode et les faibles variations de la prise de contraste en fonction du temps. Ce dernier résultat est important puisqu'il nous laisse conclure que même en présence d'un écart absolu important en concentrations d'iode, ce dernier reste stable au cours du temps de l'irradiation.

Néanmoins, l'hétérogénéité observée pose un problème quant à la quantification absolue des écarts de dose locaux. Il est difficile de garantir que ces écarts de dose locaux n'impacteront pas la dosimétrie globale aux volumes cibles. Un moyen pour s'affranchir de cette hétérogénéité serait de segmenter les zones de prises de contraste en sous-groupes afin de séparer les analyses des pixels ayant des comportements similaires. Cette analyse n'a pas été effectuée. En effet, nous avons privilégié une étude directe des impacts dosimétriques des variations et dispersions des concentrations d'iode en trois dimensions dans les métastases. Cette étude a été faite par le biais d'une comparaison des plans de traitement en SSRT, effectués à l'aide des images acquises au CHU ou à l'ESRF. Cette problématique sera traitée dans les chapitres suivants.

Chapitre 11

Performances dosimétriques de la radiothérapie stéréotaxique par rayonnement synchrotron

Sommaire

11.1	Introduction	224
11.2	Définition des volumes	224
11.3	Prescription et contraintes de dose	225
11.4	Algorithmes de calcul de dose	226
11.5	Balistiques de traitements	227
11.6	Outils de comparaisons dosimétriques	227
11.6.1	Histogrammes Dose-Volume	227
11.6.2	Indices de comparaison dosimétrique	227
11.6.2.1	Indice de couverture	228
11.6.2.2	Indice d'homogénéité	228
11.6.2.3	Indice de conformation	228
11.6.2.4	Indice de conformation des tissus sains	228
11.7	Résultats de la première partie de l'étude	229
11.7.1	Distributions de dose	229
11.7.2	Doses aux volumes cibles	230
11.7.3	Indices de comparaison dosimétrique	230
11.7.4	Doses aux organes à risque	232
11.7.5	Conclusion	236
11.8	Résultats de la deuxième partie de l'étude	236
11.8.1	Distributions de dose	236
11.8.2	Doses aux volumes cibles	236
11.8.3	Indices de comparaison dosimétrique	238
11.8.4	Doses aux organes à risque	239
11.9	Discussion	242
11.10	Conclusion	244

11.1 Introduction

Dans le cadre des essais cliniques de la SSRT, Alexandre Tessier a effectué sa thèse de médecine au sein du service de radiothérapie et oncologie, du CHU de Grenoble, en collaboration avec l'équipe rayonnement synchrotron et recherche médicale. Ce travail de doctorat avait pour but d'évaluer les performances dosimétriques de la radiothérapie par rayonnement synchrotron et de comparer cette nouvelle modalité de traitement avec les techniques modernes de la radiothérapie conventionnelle, utilisées en clinique, pour le traitement des lésions intracrâniennes [Tess 13].

Le travail d'Alexandre Tessier a été effectué en parallèle avec mes travaux de thèses. Des échanges de compétences et de données ont eu lieu, et les méthodes employées et les résultats obtenus lors de cette étude ont constitué la base de la suite de mes travaux de thèse présentés dans les chapitres suivants. Ce chapitre constitue un résumé de ce travail commun.

Dans la première partie de ce travail, nous avons choisi de réaliser une comparaison dosimétrique entre cinq modalités de radiothérapie : la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RC3D), la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), la radiothérapie conformationnelle en conditions stéréotaxiques (STEREO), la radiothérapie stéréotaxique par rayonnement synchrotron en présence et en absence de produit de contraste iodé (SSRT et SSRT/PdCI). Cette comparaison a été effectuée dans le cadre de l'irradiation d'une métastase cérébrale unique hétérogène en termes de prise de contraste (étude de cas unique). Il s'agissait de déterminer quelle technique de radiothérapie moderne était la plus adaptée pour ce type d'irradiation et celle qui permettait une administration optimale de la dose prescrite tout en préservant les organes à risque (OARs) avoisinants.

Dans la deuxième partie de ce travail, l'objectif était d'analyser les plans de traitements d'irradiation stéréotaxique à visée thérapeutique concernant quatre patients différents. Ces derniers présentaient des localisations secondaires intra-cérébrales d'une néoplasie de primitifs d'histologies variées et pouvant bénéficier d'une irradiation focalisée. Pour chacun de ces 4 patients, une comparaison dosimétrique a été effectuée entre la STEREO et la SSRT/PdCI pour confirmer les résultats préliminaires obtenus dans la première partie du travail.

Dans les deux parties, la comparaison s'est portée sur la conformation de la dose au volume cible prévisionnel (PTV) et sur l'évaluation des doses reçues par les différents organes à risque (OARs), en utilisant essentiellement des paramètres dosimétriques, des paramètres radiobiologiques ou encore les caractéristiques morphologiques et anatomiques de la métastase pour appuyer les résultats.

11.2 Définition des volumes

Pour les deux parties et tous les patients, les contours du volume tumoral GTV et des organes à risque ont été tracés par un radiothérapeute sur la station de planification de traitement iPlan® RT de Brainlab, au CHU de Grenoble, pour la réalisation du plan de traitement utilisant l'arc-thérapie en STEREO. Le GTV a été tracé sur une image de fusion du scanner après injection d'iode et de l'IRM diagnostique réalisée en pré-thérapeutique (en séquence T1 injectée avec du gadolinium). Le

contour final correspondait à l'union de la zone de prise de contraste de la métastase observée sur les deux modalités d'imagerie.

Le volume prévisionnel d'irradiation de la cible tumorale (PTV) a été défini en effectuant une expansion géométrique de 3 mm autour du volume cible tumoral. Cette marge millimétrique permet de s'affranchir des fluctuations de re-positionnement du patient et a été possible grâce à l'utilisation du masque de contention stéréotaxique maintenu par un système de fixation BrainLab® augmentant de façon significative la précision géométrique des irradiations utilisées.

Les contours ont été transférés et importés sur le TPS Eclipse® 8.9 de Varian® pour la réalisation des traitements par les techniques d'irradiation RC3D et RCMI puis sur le TPS ISOgray® de DOSIsoft® adapté au rayonnement synchrotron et à la SSRT ou la SSRT/PdCI. Une seule délinéation a donc été nécessaire pour l'ensemble des différents plans de traitement.

11.3 Prescription et contraintes de dose

Afin d'étudier la faisabilité de délivrer un traitement complet de 33 Gy en SSRT, nous avons réalisé les différentes dosimétries en intention de traiter selon les protocoles d'irradiation cérébrale stéréotaxique utilisés au CHU de Grenoble.

La prescription de la dose a été réalisée sur l'isodose 70% (isodose de recouvrement du PTV), afin de délivrer 23.1 Gy (3 fractions de 7.7 Gy). Cela est équivalent à délivrer 33 Gy (3 fractions de 11 Gy) au point de normalisation. La planification d'un traitement virtuel a été établie pour un étalement d'une semaine, avec un fractionnement de type un jour sur deux soit les lundis, mercredis et vendredis.

Trois contraintes supplémentaires sont à considérer pour les plans de traitement effectués sur ISOgray : Le diamètre de l'isodose 50% ne doit pas dépasser 6 cm, l'incertitude statistique doit être inférieure à 5% dans cette isodose et inférieure à 2% dans l'isodose 70%.

Plusieurs organes à risque intracrâniens ont été considérés pour la comparaison : le tronc cérébral, l'encéphale, le chiasma optique, les nerfs optiques, les yeux avec les cristallins et l'os du crâne. Les doses limites aux organes à risque recommandées pour la radiothérapie en conditions stéréotaxiques sont moins disponibles que pour les autres techniques de radiothérapie conventionnelle. En effet, les statistiques ne sont pas suffisantes pour certaines localisations et les avis des radiothérapeutes sont mitigés. L'évaluation des doses reçues par les organes à risque a été réalisée à partir des contraintes regroupées dans le tableau 11.1 [Emam 91, Bene 10, Marc 10, Fleu 10, Habe 10, Mila 11, Grim 11, Emam 13]. Les limites de dose à respecter sont données pour un traitement en fractionnement standard (2 Gy par fraction) et pour un traitement délivré en 3 fractions en conditions stéréotaxiques, à titre de comparaison.

Organes à risque	Fractionnement standard	3 fractions - étalement de 5 à 8 jours	Risques pathologiques
Tronc cérébral	Max. 54 Gy	Max. 24 Gy sur un vol. < 2%	Troubles neurologiques centraux végétatifs
Chiasma optique	Max. 54 Gy	Max. 24 Gy sur un vol. < 2%	Cécité neurologique
Nerf optique	Max. 55 Gy	Max. 24 Gy sur un vol. < 2%	Cécité neurologique
Œil	$D_{moy} < 35$ Gy	Dose minimale avec évitement dosimétrique maximal	Cécité
Cristallin	Max. 6 Gy avec $D_{100} < 15$ Gy $D_{100} < 15$ Gy	Dose minimale avec évitement dosimétrique maximal	Cataracte , Cécité
Oreille interne	Max. 50 - 54 Gy	Dose minimale avec évitement dosimétrique maximal	Hypoacousie , surdité, acouphènes, vertiges
Coch�lee - Vestibule	Max. 40 Gy	Dose minimale avec évitement dosimétrique maximal	Hypoacousie , surdité, acouphènes, vertiges
Hypophyse	Max. 45 - 54 � 60 Gy	Dose minimale avec évitement dosimétrique maximal	Troubles endocriniens
Encéphale	Max. 54 - 60 Gy	Max. 24 Gy sur un vol. < 2%	Radionécrose, déficit neurologique focalisé ou systématisé
Lobe temporal - Hippocampe	Max. 60 Gy	Max. 24 Gy sur un vol. < 2%	Epilepsie
Os - Crâne	Max. 70 Gy $D_{moy} < 37$ Gy $V_{40} < 64\%$	-	Troubles mnésiques Ost�oradion�crose

Tableau 11.1 – Contraintes de dose aux organes à risque considérés dans l tude.

11.4 Algorithmes de calcul de dose

Les TPS iPlan[ ] et Eclipse[ ] 8.9 utilisés pour la planification de la RC3D, la RCMI et la STE-REO utilisent un algorithme de calcul de dose connu sous le nom de "*Pencil Beam Convolution*[ ]" (PBC) [Moha 86, Ahne 92].

Cet algorithme prend en compte la dose déposée par toutes les interactions des photons. La dose calculée est égale à la somme des énergies déposées par les fonctions de dispersion d'énergie (*point spread functions* ou point-kernels), pondérées par la fluence des photons primaires au point d'interaction. Cela consiste à convoluer deux grandeurs en 3D : les kernels et le TERMA ("*Total Energy Released per Mass*") [Mayl 07].

Le Kernel (noyau de dépôt d'énergie) est la distribution d'énergie par unité de volume déposée par les particules secondaires (photons et électrons). Il décrit la distribution de l'énergie déposée dans un milieu infini autour d'un site d'interaction primaire appelé le "point Kernel". Les kernels sont pré-calculés par Monte Carlo.

Le TERMA correspond à l'énergie totale par unité de masse transférée par les photons primaires dans le volume de première interaction du point P au point P'. Il est défini tel que :

$$T(\vec{r}') = \frac{\mu(\vec{r}')}{\rho(\vec{r}')} \Psi(\vec{r}') \quad (11.1)$$

où $\mu(\vec{r}')$ est le coefficient d'atténuation massique du milieu au point P', $\rho(\vec{r}')$ est la densité volumique du milieu au point P' et $\Psi(\vec{r}')$ est la fluence énergétique des photons au point P'.

D'autre part, le TPS ISOgray[ ] utilisé pour la planification des traitements en SSRT, est basé sur un algorithme de calcul Monte Carlo, utilisant le code PENELOPE [Salv 06, Salv 08]. Ce TPS avait été modifié lors des travaux de thèse de Mathias Vautrin pour l'adapter aux caractéristiques du rayonnement synchrotron et de la technique d'irradiation (cf. Chapitre 2, section 2.4.6) [Vaut 11].

Malgré le fait qu'il s'agisse d'un calcul Monte Carlo, la dose calculée dans ce TPS est exprimée dans l'eau ou dans le matériau selon le milieu. En effet, notre TPS ISOgray segmente les matériaux en air, eau et os de densité unique (1.3 g/cc). Il a été adapté afin de segmenter les tissus mous en eau ou eau + matériaux iodés   différentes concentrations . Ce choix a été conditionné par la méthode de réalisation de la courbe de calibration UH en fonction des concentrations d'iode, où des solutions dillu es d'iode sont étudiées. Ainsi, la dose dans l'os est donnée réellement dans l'os tandis que la

dose dans le cerveau est exprimée dans l'eau.

Finalement, malgré notre volonté de faire cette comparaison de plans de traitement, nous étions conscients et avons gardé à l'esprit que des différences existent entre les algorithmes utilisés. Idéalement, il faudrait évaluer et quantifier les limites et les différences engendrées par ces algorithmes sur le calcul de dose indépendamment des autres paramètres de dosimétrie (balistique, anatomie...). Or pour pouvoir faire cela, il faut disposer de la modélisation de tous les accélérateurs et machines utilisées, dont la géométrie de la ligne biomédicale (SSRT). Ceci est compliqué à mettre en place et n'est pas forcément pertinent pour la SSRT. De plus, ce travail sort des objectifs de cette thèse.

11.5 Balistiques de traitements

Le choix des balistiques et l'optimisation des dosimétries ne seront pas détaillés ici. Des illustrations de ces différentes balistiques sont données dans l'annexe E. La planification de tous les plans avait pour but d'optimiser la couverture du PTV en minimisant la dose aux OARs.

On notera que l'énergie utilisée pour la planification de tous les traitements au CHU (RC3D, RCMi et STEREO) était de 6 MV. La RCMi se faisait par une irradiation dynamique orientée, en mode *sliding windows*. L'irradiation selon la technique STEREO s'effectuait de façon non coplanaire par arc-thérapie dynamique alors que les irradiations selon les autres techniques s'effectuaient de façon coplanaire dans un plan transverse.

La SSRT en absence et en présence de produit de contraste iodé était planifiée par l'intermédiaire de 5 à 10 faisceaux maximum répartis sur 360°, selon la profondeur de la métastase de chaque patient.

11.6 Outils de comparaisons dosimétriques

11.6.1 Histogrammes Dose-Volume

La comparaison dosimétrique s'est portée en partie sur des paramètres extraits à partir des histogrammes dose-volume (HDV) du GTV, PTV et des différents organes à risque.

Nous avons retenu les éléments de comparaison suivants :

- Le volume et le diamètre moyen de l'isodose 50%.
- Le volume, le diamètre moyen et les dimensions dans les 3 plans de l'isodose 70%.
- Selon les recommandations de l'*International Commission on Radiation Units and Measurements* (ICRU), la dose minimale D_{min} , la dose maximale D_{max} , la dose médiane D_{median} , la dose moyenne D_{moyen} , la dose reçue par 2% du volume cible $D_{2\%}$ (équivalente à la dose maximale), la dose reçue par 50% du volume cible $D_{50\%}$ et la dose reçue par 98% du volume cible $D_{98\%}$ (équivalente à la dose minimale) pour le GTV, le PTV et les organes à risque.
- Pour affiner la comparaison, nous avons relevé les pourcentages absolus de volumes des différents OARs recevant plus de 20 Gy (V_{20Gy}), 15 Gy (V_{15Gy}), 10 Gy (V_{10Gy}) et 5 Gy (V_{5Gy}).

11.6.2 Indices de comparaison dosimétrique

Pour quantifier la couverture de la cible, l'homogénéité de la dose dans la cible, la conformation et le débordement des isodoses, nous avons utilisé certains indices décrits dans une revue de Feuvret *et al* [Feuv 06].

11.6.2.1 Indice de couverture

L'indice de couverture (IC) a été introduit par le *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) pour évaluer la couverture du volume cible par l'isodose de référence. Il est égal au rapport de l'isodose minimale entourant la cible et de l'isodose de référence.

Pour les essais cliniques de la SSRT, l'isodose de référence correspond à 70% de la dose. Si cette isodose couvre plus de 90% du volume cible (PTV), le traitement est reconnu comme protocolaire.

11.6.2.2 Indice d'homogénéité

L'indice d'homogénéité (IH) a été également introduit par le *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) et évalue l'homogénéité de la dose dans la cible. Plusieurs définitions de cet indice existent et donnent des résultats équivalents [Kata 12].

La définition utilisée dans ce travail correspond au rapport de l'isodose maximale et de l'isodose de référence. Si l'indice est inférieur ou égal à 2, le protocole est respecté. Si l'indice est entre 2 et 2.5, la déviation du protocole est mineure. Au-delà de 2.5, la déviation est majeure mais toutefois considérée comme acceptable.

11.6.2.3 Indice de conformation

Deux définitions de cet indice existent :

- Définition 1 : L'indice de conformation (ICo) a d'abord été introduit par le RTOG comme étant le rapport entre le volume de l'isodose de référence et le volume tumoral. Cette définition ne donne pas une information complète puisque les deux volumes considérés peuvent être égaux sans pour autant se couvrir. Il est donc indispensable de vérifier le recouvrement sur toutes les coupes. Idéalement, cet indice vaut 1. Si sa valeur est située entre 1 et 2, les règles de réalisation du plan de traitement sont respectées. Si la valeur se situe entre 0.9 et 1 ou 2 et 2.5 une déviation mineure est retenue et pour des valeurs < 0.9 ou > 2.5 , la déviation est considérée comme majeure.
- Définition 2 : Lomax *et al.* ont proposé une définition plus complète, nommée l'indice de conformation tumorale (ICoT) [Loma 03]. C'est le pourcentage de volume de la tumeur recevant au moins la dose prescrite. Il est calculé par le rapport du volume tumoral couvert par l'isodose de référence et du volume tumoral.
Cet indice varie de 0 quand toute la cible est en dehors de l'isodose de prescription et 1 quand tout le volume est irradié à la dose choisie.

La première définition a été utilisée dans cette étude alors que la seconde a été privilégiée dans les chapitres suivants.

11.6.2.4 Indice de conformation des tissus sains

L'indice de conformation ne donne pas d'information sur le débordement de l'isodose de référence sur les tissus sains de voisinage. Lomax *et al.* ont proposé un indice tenant compte de la proportion du volume de l'isodose de référence incluant du tissu sain : l'indice de conformation des tissus sains

(ICoTS). Il est défini comme le rapport du volume tumoral couvert par l'isodose de référence et le volume de l'isodose de référence.

L'indice de conformation des tissus sains varie de 0, quand aucune concordance spatiale entre le volume tumoral et le volume de l'isodose de référence a lieu (aucune protection des tissus sains), et 1, quand la conformation est parfaite. Pour Lomax *et al*, l'irradiation est conformationnelle quand ce rapport est supérieur ou égal à 0.6.

11.7 Résultats de la première partie de l'étude

Le cas étudié dans cette première partie concerne l'irradiation d'une métastase cérébrale inopérable d'un mélanome malin primitif, qui mesurait environ 3.5 cm de grand axe pour un volume estimé à 22.7 cm³. Cette métastase, proche des noyaux gris centraux à gauche, rentrait dans les critères d'une irradiation stéréotaxique.

11.7.1 Distributions de dose

La figure 11.1 montre les distributions de dose obtenues pour chaque technique de traitement.

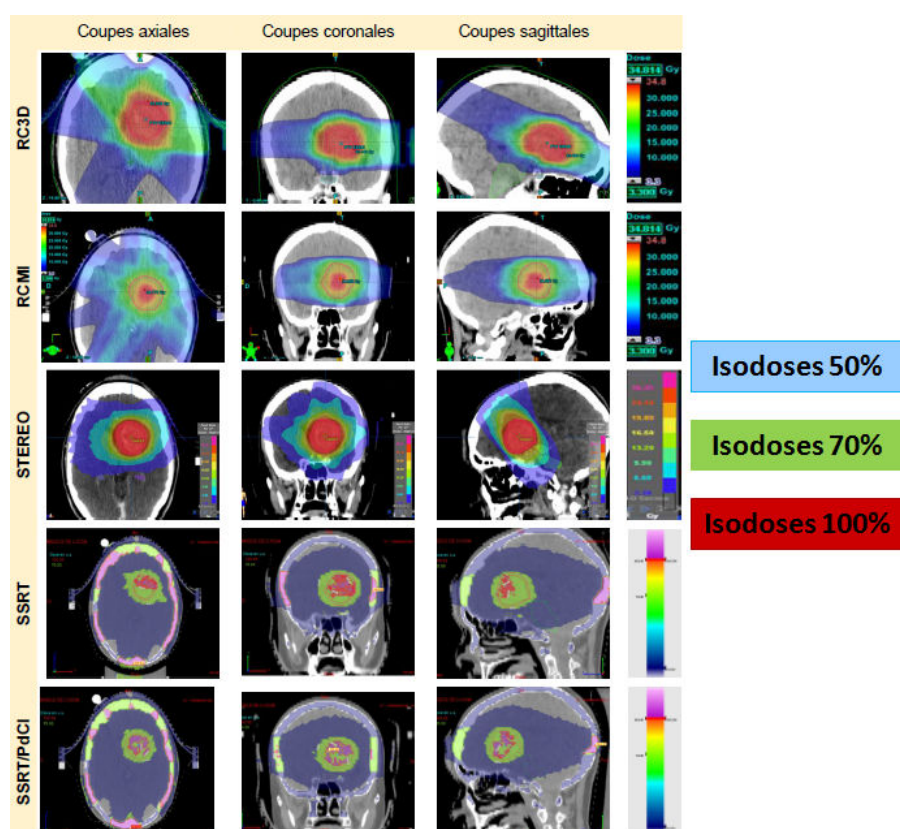


FIGURE 11.1 – Distribution des doses d'irradiation pour les 5 modalités de traitements comparées : RC3D, RCMI, STEREO, SSRT, SSRT/PdCI.

Nous pouvons voir qu'en passant de la RC3D à la SSRT en présence de produit de contraste iodé, les isodoses se resserrent pour offrir une meilleure conformation autour de métastase. Nous pouvons constater également, que les isodoses sont quasiment horizontales pour toutes les techniques sauf pour la STEREO, qui s'effectuait de façon non coplanaire en arc-thérapie. Nous observons des hétérogénéités de doses importantes pour la SSRT avec et sans produit de contraste par rapport aux autres techniques. De plus, la dose à l'os est réduite en présence de produit de contraste iodé (effet différentiel). Finalement, nous remarquons qu'en SSRT, nous avons plus de faibles doses (isodose 10%) étalées dans l'encéphale et les tissus sains autour. Cela est dû au diffusé Compton latéral plus important à faible énergie régit par la distribution de Klein-Nishina [Davi 52].

11.7.2 Doses aux volumes cibles

Les diagrammes en barre de la figure 11.2 montrent les doses au niveau des volumes cibles GTV et PTV.

La comparaison des doses reçues au GTV entre les différentes techniques montrent une répartition assez homogène sauf pour la D_{max} . La D_{max} reçue en SSRT en présence de produit de contraste iodé par le GTV et le PTV est de 43 Gy en 3 fractions dans les zones de prise de contraste maximale, où la concentration en produit de contraste dépassait 6 mg/mL. Pour les autres techniques, la D_{max} se situe entre 33.7 Gy et 35.1 Gy, soit moins de 7% de surdosage.

La SSRT en absence de produit de contraste iodé ne permet pas d'obtenir une dose de couverture du PTV (Isodose 70%) inférieure à 29 Gy (D_{min}) pour une dose de 33 Gy à l'isocentre. La D_{min} de couverture du PTV se situe entre 23.1 Gy et 24.8 Gy pour la RCMi, la STEREO et la SSRT/PdCI. En RC3D, la D_{min} de couverture du PTV est inférieure à la dose prescrite avec seulement 16 Gy en 3 fractions. Cela correspondait à un volume sous-traité de 0.5% environ.

Pour toutes les techniques, l'écart entre la $D_{2\%}$ et la $D_{98\%}$, reçues par le GTV et le PTV, est très faible avec une $D_{50\%}$ autour de 31 - 32 Gy sauf pour la RCMi ($D_{50\%} = 27.2$ Gy).

11.7.3 Indices de comparaison dosimétrique

Le tableau 11.2 montre les indices de couverture (IC), d'homogénéité (IH), de conformation (ICo) et de conformation tumorale (ICoT).

Indices de comparaison	RC3D	RCMI	STEREO	SSRT	SSRT/PdCI
Indice de couverture	0.7	1	1	1.25	1.04
Indice d'homogénéité	1.47	1.55	1.47	1.72	1.56
Indice de conformation	2.72	2.02	1.45	2.02	1.57
Indice de conformité tumorale (%)	99.5	100	100	100	100

Tableau 11.2 – Indices de comparaison dosimétrique par technique.

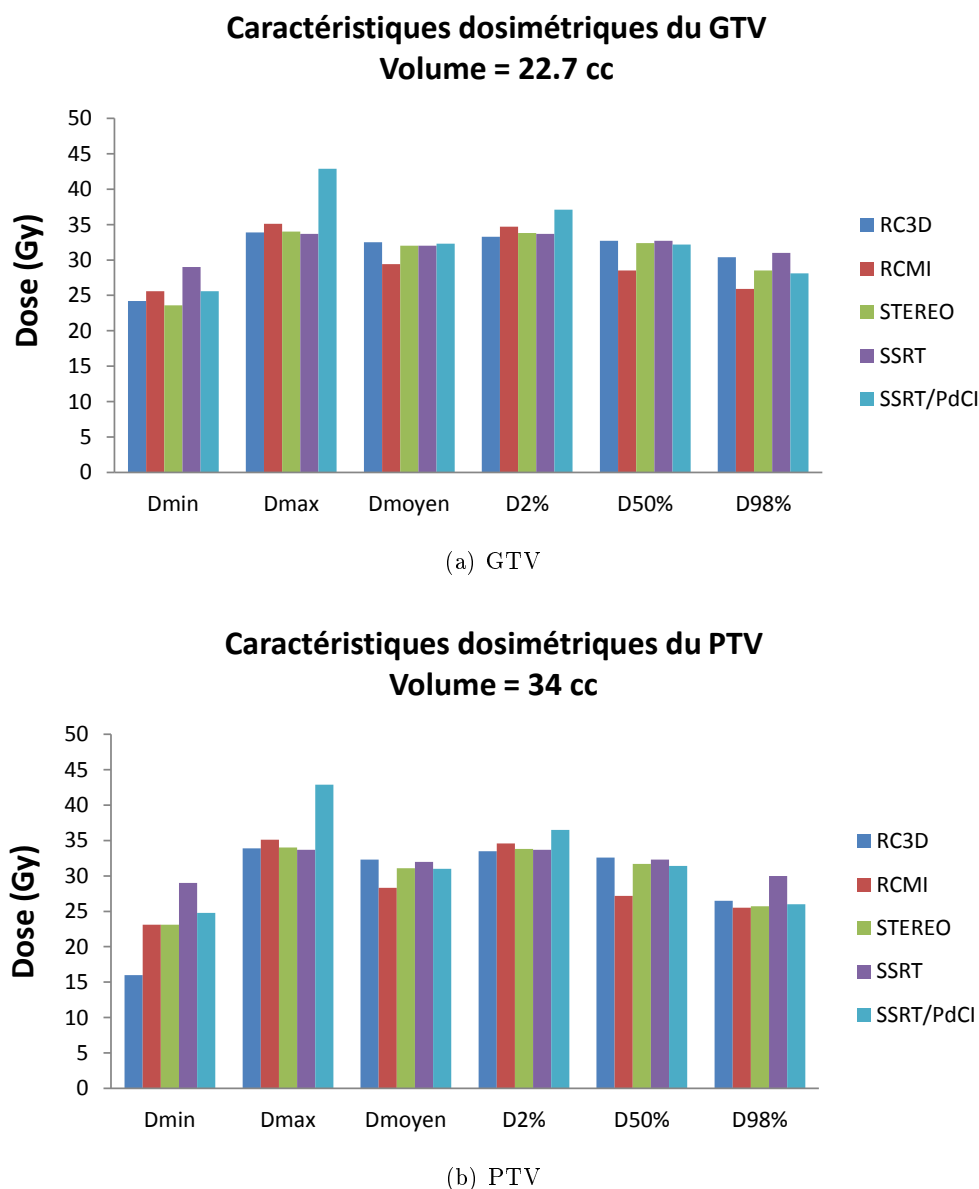


FIGURE 11.2 – Comparaison des caractéristiques physiques et des doses délivrées aux GTV et PTV.

Ces valeurs montrent que la RC3D ne permet pas un recouvrement optimal du PTV par l'isodose 70% ($IC = 0.7$ et $ICoT = 99.5\%$) : 0.5% du PTV n'est pas couvert. Cet écart mineur de la couverture était un compromis avec la dose au tronc cérébral qui était supérieure à 25 Gy quand le PTV était couvert à 100%.

Les valeurs de l'indice de conformation montrent que la STEREO offre la meilleure couverture du PTV par l'isodose 70%, ayant le plus faible volume et permettant ainsi une préservation du parenchyme cérébrale sain ($ICo = 1.45$). La seconde technique se rapprochant le plus de la STEREO est la SSRT/PdCI avec un ICo de 1.57. La RCMI et la SSRT sont identiques sur ce point avec un ICo de 2.02. La technique qui présente le moins bon recouvrement du PTV et le plus grand volume

de parenchyme cérébral sain irradié à forte dose est la RC3D avec un IC de 2.72.

Il n'est pas courant d'utiliser l'indice d'homogénéité pour la radiothérapie en conditions stéréotaxiques comme le recommande le rapport de l'ICRU 62 pour la RC3D. Mais, on s'intéresse plutôt à la D_{min} qui doit englober 95 à 100% du volume cible. Dans cette étude, nous avons calculé quand même cet indice pour la STEREO, à titre indicatif.

L'indice d'homogénéité est inférieur à 2 pour toutes techniques, le protocole est donc respecté. La STEREO et la RC3D offre l'indice d'homogénéité le plus faible et égal à 1.47. Ensuite viennent la SSRT/PdCI et la RCMI avec des IH équivalants de 1.55.

11.7.4 Doses aux organes à risque

Les doses aux organes à risque sont résumées dans les figures 11.3 et 11.4, et le tableau 11.3.

La dose maximale au tronc cérébral a été fixée à 24 Gy en 3 fractions de 8 Gy sur un volume inférieur à 2% du volume du tronc cérébral.

La technique qui épargne le mieux le tronc cérébral dans ce cas est la RC3D avec une D_{max} de 18.8 Gy, une $D_{2\%}$ de 9.3 Gy et une $D_{50\%}$ de 1.3 Gy, mais au prix d'une mauvaise couverture du PTV. La RCMI permet une D_{max} de 24.4 Gy avec une $D_{2\%}$ de 18.5 Gy et une $D_{50\%}$ de 0.9 Gy ce qui reste dans les limites tolérées.

La STEREO et la SSRT/PdCI présentent des caractéristiques dosimétriques proches concernant le tronc cérébral. Une meilleure préservation du tronc cérébral est assurée par la SSRT/PdCI du fait d'une irradiation coplanaire axiale. En STEREO, il a été impossible d'orienter les arcs selon un plan axial correspondant approximativement à la base du crâne du fait d'un risque de collision entre la table et la tête de l'accélérateur linéaire sur laquelle est fixé le collimateur multi-lames.

La SSRT sans produit de contraste ne respecte pas les contraintes de dose aux OARs avec une D_{max} au tronc cérébral de 28.1 Gy et un V_{15Gy} proche de 7%.

La RC3D et la RCMI préservent le mieux le chiasma optique mais toujours au prix d'une mauvaise couverture du PTV en RC3D. Le chiasma optique semble plus préservé par la SSRT/PdCI avec une D_{max} à 21.1 Gy et un $V_{20Gy} < 0.1\%$. En STEREO, la D_{max} est de 23.2 Gy avec un V_{20Gy} d'environ 4.7% et une $D_{50\%}$ de 13.4 Gy. Ces doses sont très proches des limitations considérées.

Organe à risque	$V_{-Gy}(\%)$	RC3D	RCMI	STEREO	SSRT	SSRT/PdCI
Tronc cérébral	V_{20Gy}	< 0	< 1.4	< 0.5	< 0.1	< 0.1
	V_{15Gy}	< 0.23	< 3.9	< 2.3	< 7	< 0.1
	V_{10Gy}	< 1.5	< 14	< 9.5	< 22.5	< 20
	V_{5Gy}	< 27	< 27.1	< 59	< 53	< 45
Chiasma	V_{20Gy}	< 0	< 5	< 4.7	< 0.1	< 0.1
	V_{15Gy}	< 0	< 24.6	< 30	< 13	< 8
	V_{10Gy}	< 4.2	< 43	< 79	< 40	< 32
	V_{5Gy}	< 82.3	< 81.8	< 99	< 100	< 100

Tableau 11.3 – Comparaison des fractions des volumes irradiés du tronc cérébral et du chiasma.

Concernant la préservation mnésique, l'analyse des HDVs de l'hippocampe gauche montre que la SSRT/PdCI semble être la meilleure technique avec une D_{max} de 18.2 Gy, une $D_{50\%}$ à 11.8 Gy et une $D_{2\%}$ à 15.5 Gy. La RC3D présente de meilleures caractéristiques dosimétriques au prix d'une moins bonne couverture du PTV associée à un volume de l'isodose 70% trop important provoquant une irradiation inadaptée de parenchyme cérébral sain.

Concernant la préservation des fonctions endocrines de l'hypophyse, les caractéristiques dosimétriques de la STEREO et de la SSRT/PdCI sont superposables avec des D_{max} de 12.5 Gy et 14.3 Gy, des $D_{2\%}$ d'environ 11 Gy et 12 Gy et des $D_{50\%}$ de 6 et 7 Gy respectivement. Les doses reçues par l'hypophyse en RC3D et en RCMI sont beaucoup plus inférieures.

Concernant les nerfs optiques, les paquets acoustico-faciaux, les cochlées et les vestibules, La RC3D et la RCMI se valaient. Les techniques qui apportaient le plus de doses et qui présentaient les moins bons HDV étaient la SSRT et la SSRT/PdCI sans pour autant dépasser les doses limites. Ces moins bonnes caractéristiques dosimétriques sont corrélées au fait que les irradiations en SSRT sans ou avec PdCI sont réalisées de façon coplanaire alors que l'orientation crânio-caudale et la géométrie des arcs en STEREO épargne ces différents OARs.

En SSRT et en SSRT/PdCI, les doses reçues aux crânes sont significatives avec des D_{max} de 66.7 Gy et de 58.5 Gy en 3 fractions. C'est un des points critiques de la SSRT et sera discuté plus tard dans ce chapitre.

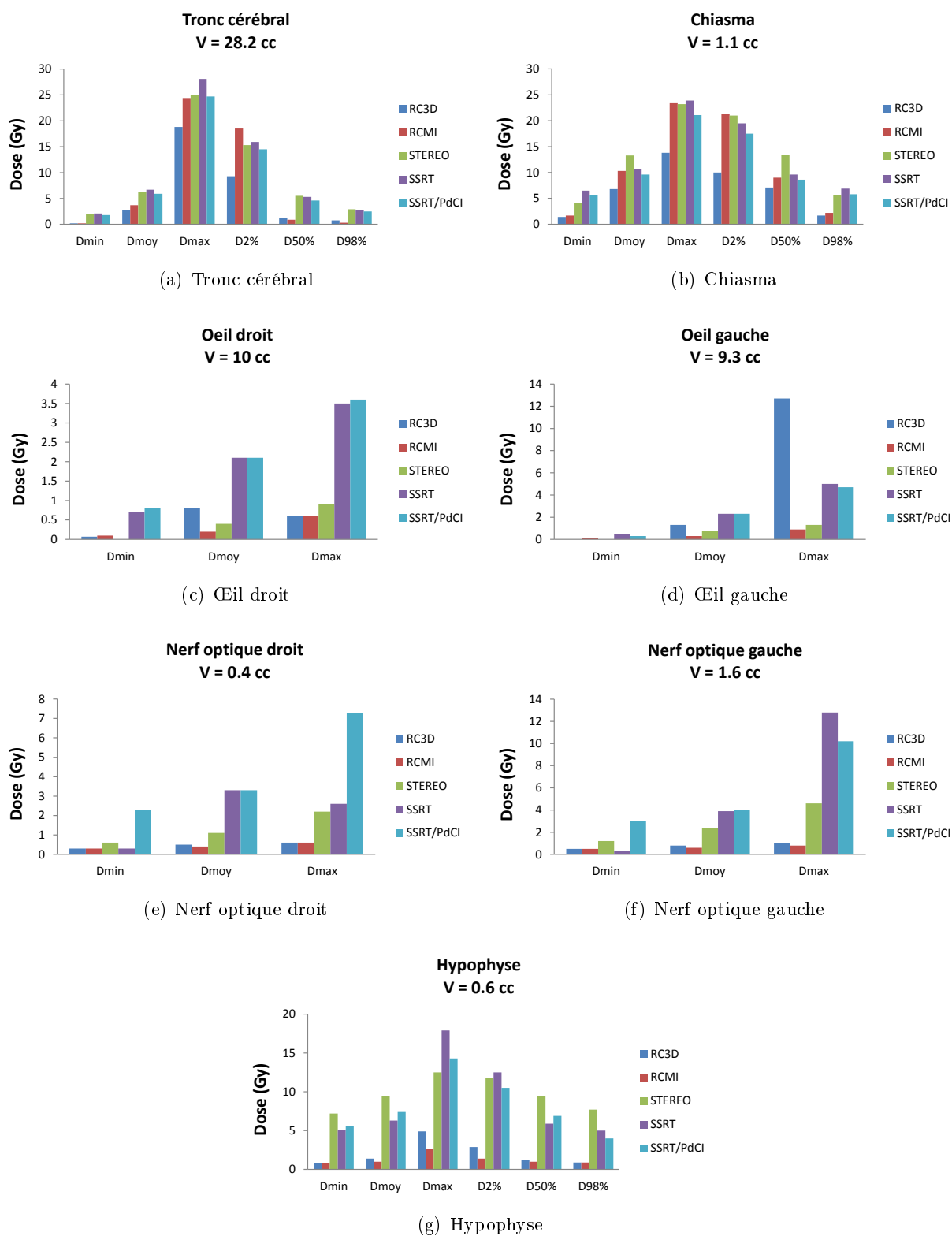


FIGURE 11.3 – Comparaison des caractéristiques physiques et dosimétriques aux organes à risque.

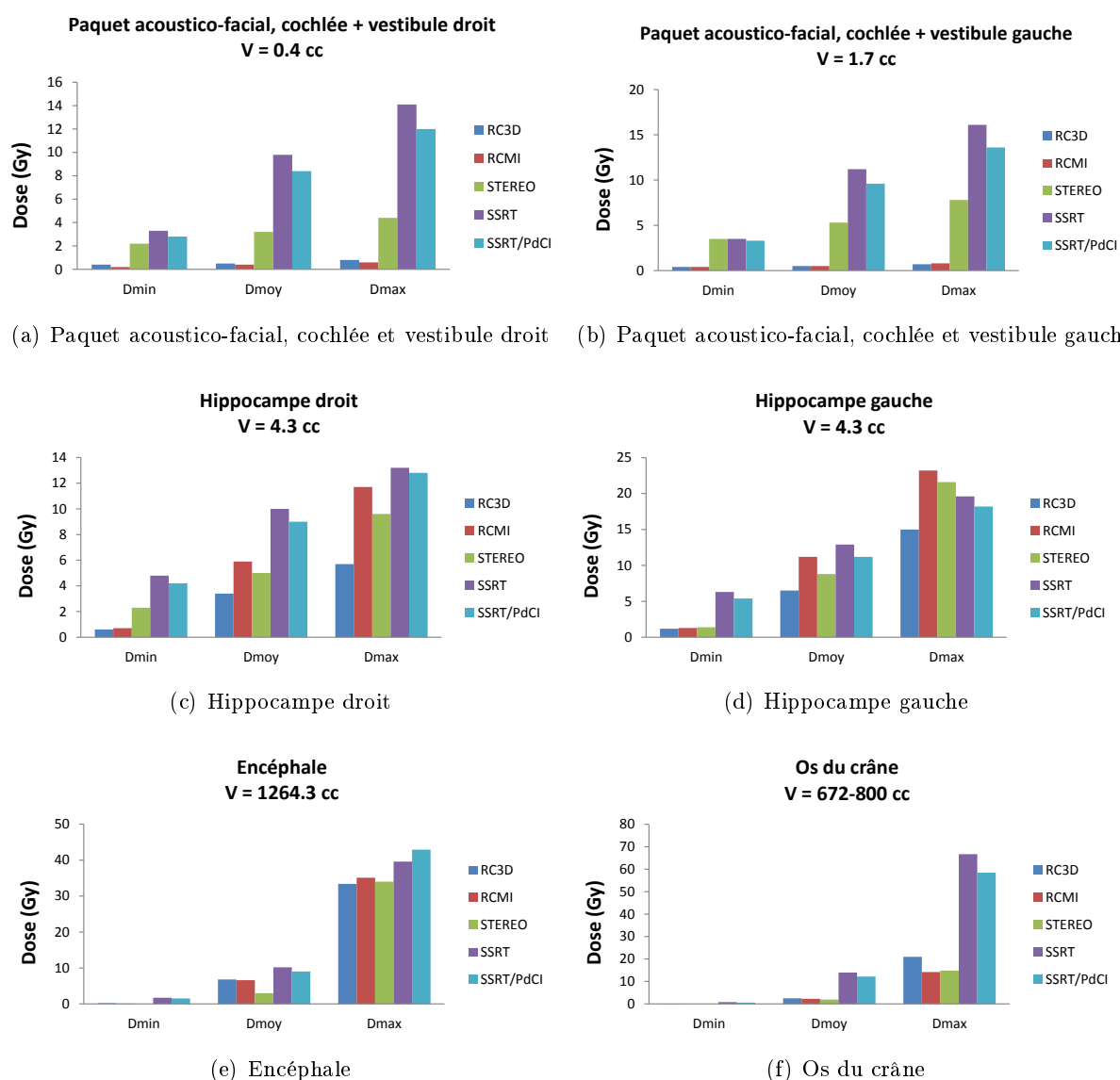


FIGURE 11.4 – Comparaison des caractéristiques physiques et dosimétriques aux organes à risque (suite).

11.7.5 Conclusion

Il semblerait que le traitement le plus optimal pour l'irradiation focalisée d'une métastase cérébrale unique, profonde, inopérable, soit obtenu par l'intermédiaire de la STEREO par arc-thérapie multi-faisceaux. Néanmoins, les doses maximales au tronc cérébral et au chiasma optique étaient importantes compte tenu de l'angulation des arcs et de leur orientation crânio-caudale.

Les paramètres obtenus par la SSRT/PdCI étaient très proches de ceux de la STEREO, avec un recouvrement des volumes cibles adapté et une délivrance des doses prescrites optimale. De plus, le tronc cérébral et le chiasma optique étaient mieux préservés du fait de l'utilisation de plusieurs faisceaux coplanaires. Néanmoins, des doses plus élevées étaient délivrées au niveau de l'os du crâne.

Pour confirmer ces résultats, nous avons élargi la comparaison entre la SSRT/PdCI et la STEREO sur quatre autres patients.

11.8 Résultats de la deuxième partie de l'étude

11.8.1 Distributions de dose

Les cartes de distributions de dose sont données en annexe [E](#).

11.8.2 Doses aux volumes cibles

Les figures [11.5\(a\)](#) et [11.5\(b\)](#) résument les caractéristiques dosimétriques des volumes cibles GTV et PTV pour les quatre patients.

Nous observons que les doses maximales reçues aux GTVs et aux PTVs, en STEREO, sont homogènes pour tous les patients. Au contraire, les doses maximales reçues, en SSRT/PdCI, sont très variables entre les patients. Notamment, pour les patients 2 et 3 qui ont des D_{max} très élevées égales à 110 Gy et 76 Gy respectivement.

De la même manière, la dose moyenne reçue en irradiation STEREO aux GTVs (32.3 à 32.9 Gy) et aux PTVs (29.8 à 31.6 Gy) varie peu selon le patient. Les doses moyennes en SSRT/PdCI varient de 29.7 à 52.1 Gy pour le GTV, et de 27.7 à 52.5 Gy pour le PTV.

La dose minimale reçue sur le PTV varie en SSRT/PdCI de 22.2 Gy à 25.4 Gy et reste donc toujours supérieure à la limite inférieure de dose devant couvrir le PTV (23.1 Gy). En STEREO, cette D_{min} au PTV était respectivement (patients 1 à 4) de 16.4, 20.5, 20.6 et 15.8 Gy. Une couverture optimale du PTV ne semble donc pas avoir lieu pour tous les patients avec cette technique. Ces valeurs correspondent à des points froids de volume non significatif au sein du PTV. Après la normalisation de la dose sur la $D_{98\%}$, l'ensemble du PTV, quel que soit le patient, restait supérieur à 23.1 Gy.

La $D_{50\%}$ est homogène quelle que soit la technique d'irradiation sauf pour le patient 2 avec une $D_{50\%}$ égale à 41.9 Gy.

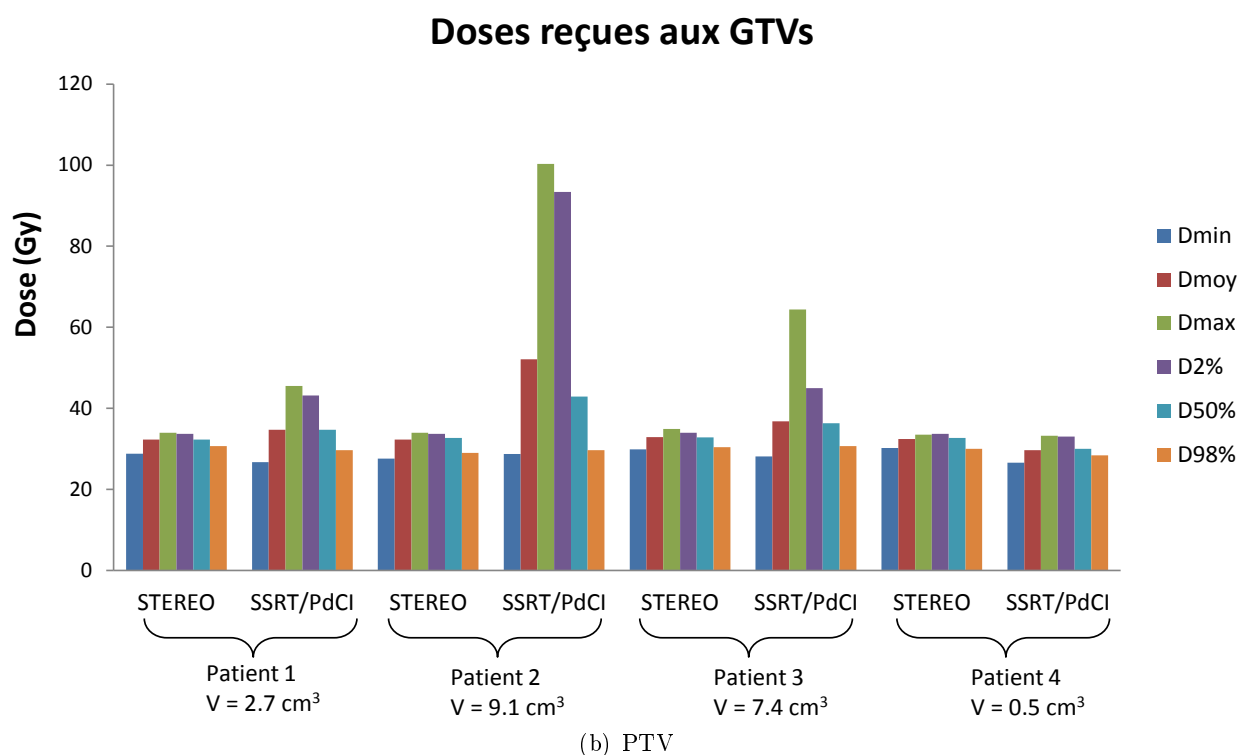
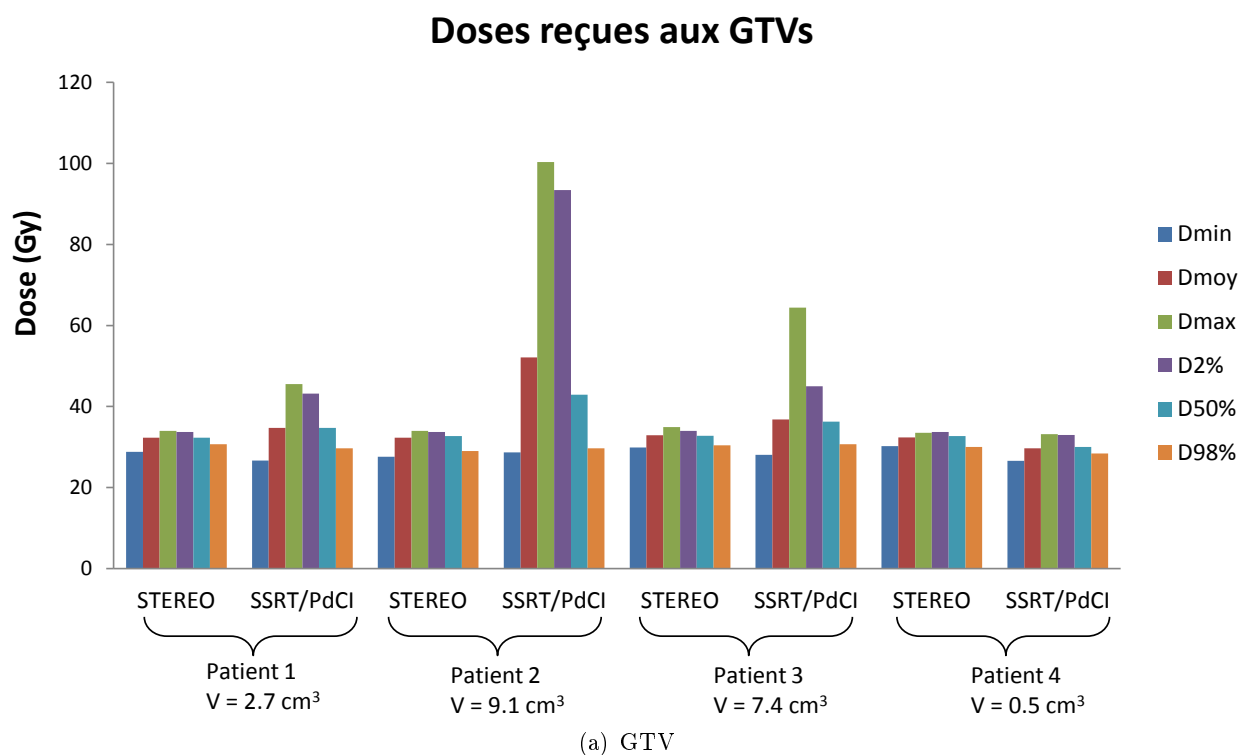


FIGURE 11.5 – Comparaison des caractéristiques physiques et dosimétriques des doses délivrées aux GTVs et PTVs par patient.

Le très fort gradient de dose au sein des volumes cibles en SSRT/PdCI est en rapport avec une prise de contraste hétérogène des volumes tumoraux. En effet, dans les zones de prise de contraste maximale où la concentration en produit de contraste dépasse 3 mg/mL , l'effet photoélectrique est renforcé. Nous pouvons émettre l'hypothèse que cet effet de "*Boost*" focalisé dans les zones de prise de contraste et donc dans les zones de néoangiogénèse conférerait à ce mode d'irradiation (SSRT/PdCI) de meilleurs propriétés anti-prolifératives des parties les plus agressives de la tumeur.

Les doses maximales élevées retrouvées dans les plans de traitement des patients 2 et 3 sont dues aux localisations même de leurs métastases. En effet, les PTVs de ces deux patients incluent du tissu osseux. Or, au niveau de l'os du crâne, l'absorption des photons de faibles énergies (80 keV) est importante à cause de l'effet photoélectrique renforcé dans l'os. Ces deux patients n'ont montré aucun effet indésirable suite à la délivrance d'une fraction 5 Gy en SSRT/PdCI. À ce jour, les effets secondaires de telles doses dans l'os sont inconnues et non maîtrisées.

11.8.3 Indices de comparaison dosimétrique

Le tableau 11.4 montre les indices de couverture (IC), d'homogénéité (IH), de conformation (ICo) et de conformation tumorale (ICoT).

Indices de comparaison dosimétrique	Patient #1		Patient #2		Patient #3		Patient #4	
	STEREO	SSRT/PdCI	STEREO	SSRT/PdCI	STEREO	SSRT/PdCI	STEREO	SSRT/PdCI
Indice de couverture	0.71	1.00	0.90	1.01	0.89	0.96	0.60	1.10
Indice d'homogénéité	1.47	1.97	1.47	4.76	1.51	3.3	1.45	1.44
Indice de conformation	1.28	1.35	1.47	2.48	1.64	1.45	2.3	2.26
Indice de conformité tumorale (%)	99.5	100	99.8	100	99.8	99.9	99.5	100

Tableau 11.4 – Comparaison des indices de comparaison dosimétrique par technique et par patient.

Ces indices dosimétriques montrent que la couverture tumorale par l'intermédiaire du PTV est tout à fait acceptable quelle que soit la technique utilisée.

L'indice de couverture rapporte une meilleure prise en charge des volumes cibles par la SSRT/PdCI due à l'utilisation de la D_{min} dans le calcul de cet indice plutôt que la $D_{98\%}$.

Les indices de conformation sont superposables entre les deux techniques sauf pour le patient 2 pour qui, l'ICo est égal à 1.47 pour la STEREO et 2.48 pour la SSRT/PdCI. Le volume de l'isodose 70% est très supérieur au PTV dans ce cas pour la SSRT/PdCI. Ce phénomène est corrélé encore une fois à la présence d'os au sein du PTV augmentant de façon significative le volume de l'isodose 70%.

De même, les indices de conformité tumorale sont similaires entre les 2 techniques pour chaque patient. Leurs valeurs nous indiquent qu'environ 100% du volume du PTV est bien inclus dans l'isodose 70%.

En revanche, comme déjà évoqué précédemment, il existe une hétérogénéité majeure de la dose administrée aux volumes cibles pour la SSRT/PdCI avec des indices d'homogénéité variant de 1.44 à 4.76. Pour la STEREO, ces indices restent stables, quel que soit le patient, entre 1.45 et 1.51. Le patient 4 présente des indices similaires entre les 2 techniques (1.45/1.44) car la métastase traitée

est de petite taille, à localisation centrale au niveau du parenchyme, à distance des structures osseuses, et avec une prise de contraste homogène.

11.8.4 Doses aux organes à risque

Les doses aux organes à risque sont résumées dans les figures 11.6 et 11.7.

La comparaison et l'interprétation des doses reçues par les organes à risque est très délicate ici, car les localisations tumorales sont très variables d'un patient à l'autre. Les différences significatives entre les deux techniques résultent directement de la balistique du traitement utilisée. En effet, comme nous l'avons déjà mentionné dans la première partie de l'étude, le traitement par STEREO s'effectuait en décubitus dorsal par des arcs non coplanaires de points d'entrée proches du vertex (en irradiation crânio-caudale) alors que la SSRT/PdCI était réalisée en position assise avec plusieurs faisceaux coplanaires positionnés entre 0 et 360°.

Par exemple, pour le patient 2, qui présentait une lésion juste en avant du tronc cérébral (TC), la D_{max} de la SSRT/PdCI est 3 fois supérieure à celle de la STEREO. En STEREO, le tronc cérébral peut être épargné par une balistique "verticale" alors qu'en SSRT/PdCI, chacun des faisceaux coplanaires utilisés contribue à l'administration d'une fraction de dose à cet organe à risque.

Pour les autres patients, les doses étaient relativement similaires pour le tronc cérébral. Il en était de même pour le chiasma optique, les nerfs optiques et les yeux. Ces derniers bénéficiaient d'une irradiation STEREO plus protectrice que la SSRT/PdCI.

Les doses reçues par les oreilles internes sont plus importantes en SSRT/PdCI à cause de la localisation de ces structures au sein du massif osseux de la base du crâne, où l'effet photoélectrique augmente significativement la dose absorbée.

Cet effet de surdosage aux structures osseuses par la SSRT/PdCI dont on a parlé lors de la première partie de l'étude, est confirmé ici pour tous les patients. Les doses reçues au niveau du crâne sont élevées avec des D_{max} de 75.6 à 109 Gy en comparaison avec des D_{max} de 13.9 à 14.5 Gy en STEREO.

Cependant, l'analyse des $D_{2\%}$ de chaque organe à risque sur les HDV et pour chacun des patients montre que les contraintes aux OARs sont respectées selon les procédures définies.

De ces éléments, nous pouvons conclure que les doses reçues aux OARs sont acceptables pour les 2 techniques avec plus de doses reçues par l'OAR en SSRT/PdCI du fait d'une balistique coplaire. A noter que la prise de contraste par le tissu sain en SSRT/PdCI n'interférait pas avec la dose reçue aux OARs car elle était insignifiante.

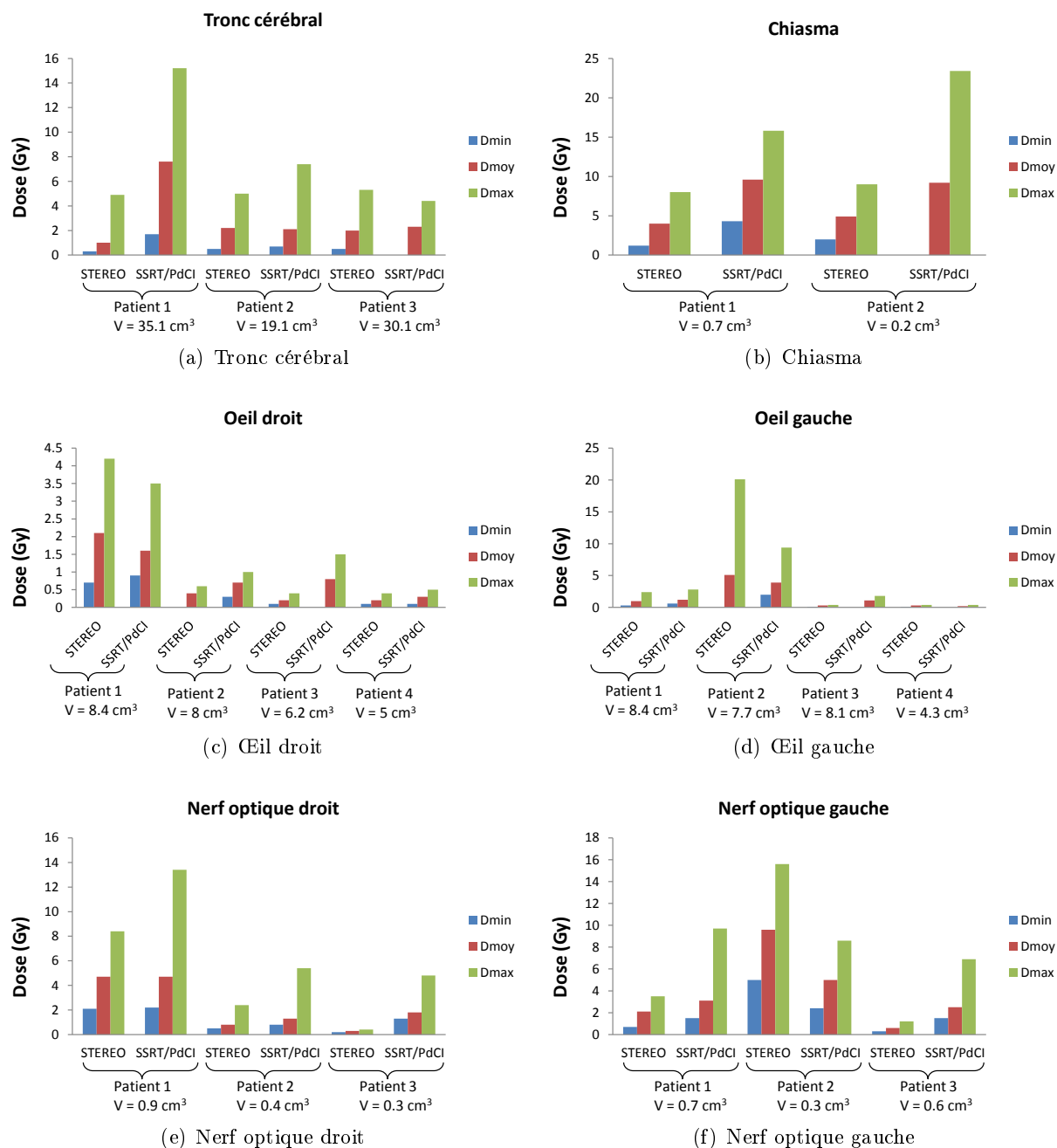


FIGURE 11.6 – Comparaison des caractéristiques physiques et dosimétriques aux organes à risque.

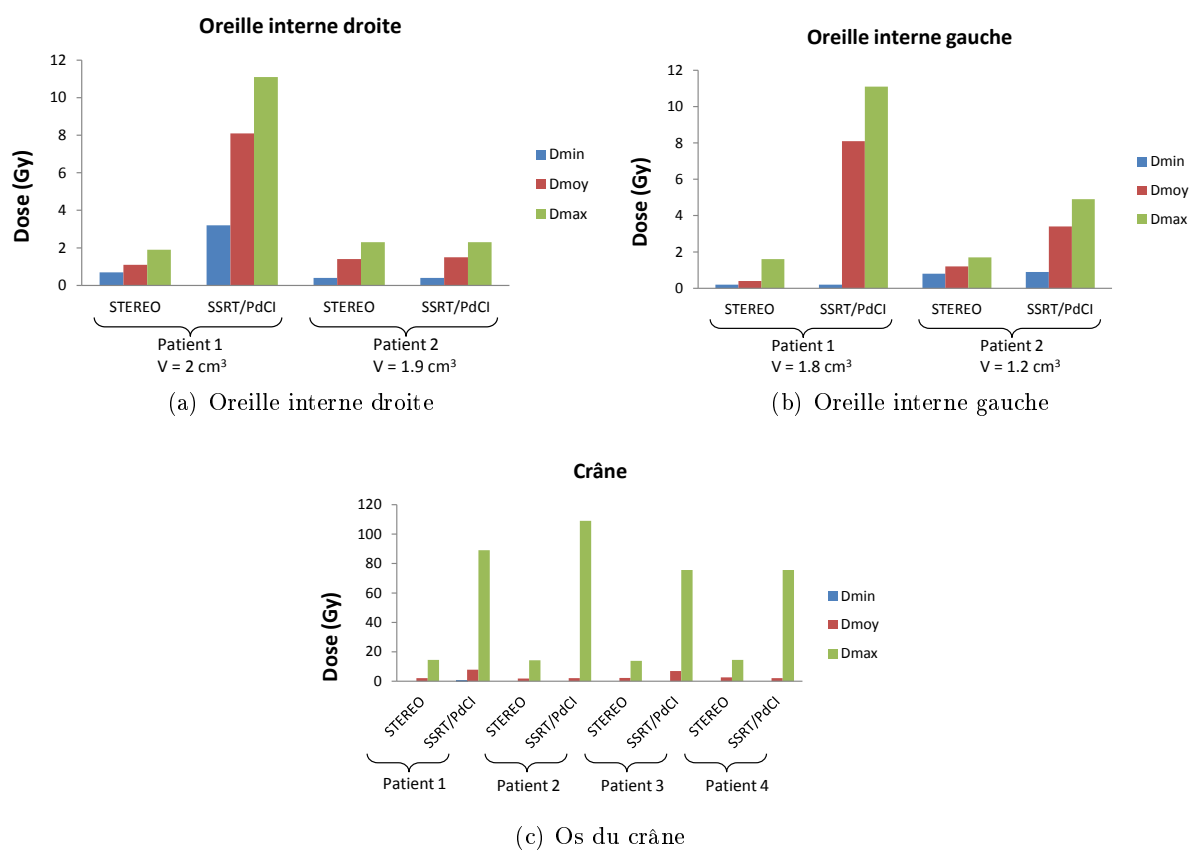


FIGURE 11.7 – Comparaison des caractéristiques physiques et dosimétriques aux organes à risque (suite).

11.9 Discussion

L'objectif de ce travail était de comparer les techniques de radiothérapie modernes pour le traitement de tumeurs intra-crâniennes.

La première comparaison entre les cinq techniques modernes actuelles (RC3D, RCMI, STEREO, SSRT et SSRT/PdCI) a montré que la STEREO et la SSRT/PdCI permettaient de mieux répondre aux objectifs de la radiothérapie de tumeurs ayant ce type de localisation, à savoir la délivrance d'une dose optimale aux cibles tout en préservant les organes à risque.

Les résultats des comparaisons de la STEREO et de la SSRT/PdCI sur plusieurs patients, lors de la deuxième partie de ce travail, ont montré que, globalement, la couverture dosimétrique des volumes cibles à traiter était optimale quelle que soit la technique utilisée. Cela est valable sous réserve de l'acceptation de points de surdosage au sein du GTV et du PTV quand des structures osseuses sont incluses dans les PTV ou en présence d'une grande hétérogénéité de la prise de contraste intra-tumorale. Les doses reçues aux OARs étaient acceptables pour les 2 techniques avec néanmoins plus de doses reçues par les OARs en SSRT/PdCI du fait d'une balistique coplanaire.

Cette étude a été confrontée à plusieurs difficultés et présente plusieurs limitations :

- Premièrement, malgré l'utilisation des mêmes volumes délinés, nous avons été obligés d'utiliser trois TPS différents ayant des modalités de calculs différentes. Pour la RC3D et la RCMI, il s'agissait d'Eclipse® de Varian® utilisant un algorithme de calcul de type PBC®. Pour la STEREO, il s'agissait de Iplan® de BrainLab® utilisant également un algorithme de calcul de type PBC®. Et pour la SSRT et la SSRT/PdCI, il s'agissait d'ISOgray® de DOSIsoft® utilisant un code Monte Carlo (PENELOPE®) adapté aux propriétés du faisceau synchrotron et à la présence de produit de contraste au cours de l'irradiation. Cette comparaison peut être donc discutable.

De plus, les dosimétries ont été réalisées par des dosimétristes ou des radiophysiciens différents, ce qui pouvait introduire un biais de suggestivité et d'expérience dans cette comparaison.

- Deuxièmement, les effets biologiques et les données radio-biologiques de l'irradiation par un faisceau synchrotron ne sont pas encore entièrement établis. Quelques travaux de recherche ont été menés dans notre équipe [Joub 05, Prez 09], mais les résultats ne permettent pas encore d'intégrer ces effets dans les calculs dosimétriques en SSRT. Ces irradiations peuvent impliquer des phénomènes physico-chimiques (émission d'électrons par effet photo-électrique avec cascade de stress oxydant, génération de radicaux libres d'oxygène et de cassures d'ADN simple et double brin impliquant par la suite la mort cellulaire différée ou l'apoptose) produisant une augmentation de l'effet thérapeutique de la SSRT. Il serait intéressant de pouvoir explorer les divers mécanismes radio-biologiques qui pourraient produire une augmentation de l'effet thérapeutique de la SSRT/PdCI.

De même, les doses et les effets biologiques de ce type d'irradiation au niveau des gros vaisseaux cérébraux, où la concentration en produit de contraste iodé est importante durant l'ensemble de l'irradiation, ne sont pas pris en considération. En effet, l'impact de ce type d'irradiation sur le système vasculaire est difficile à évaluer et à modéliser à cause du flux sanguin dynamique. La réalisation d'une dosimétrie sur une cible mobile n'est pas possible actuellement. Nous nous contentons donc pour le moment d'éviter les gros vaisseaux en plaçant les faisceaux.

- L'analyse des doses reçues par les organes à risque a été délicate car les localisations tumorales sont très variables d'un patient à l'autre. Les différences significatives entre la STEREO et la SSRT résultaient de la balistique du traitement utilisée. Le traitement par STEREO s'effectuait par des arcs non coplanaires avec des irradiations crânio-caudale alors que la SSRT/PdCI était réalisée avec au plus dix faisceaux coplanaires répartis entre 0 et 360°.
- Le premier point critique de la SSRT en présence de produit de contraste est la dose élevée à l'os au niveau des portes d'entrée des faisceaux et dans les PTVs au contact ou incluant des structures osseuses crâniennes. Ces surdosages sont une conséquence de l'effet photoélectrique renforcé dans ces tissus à faible énergie (80 keV).

L'artifice de l'expansion du GTV en PTV n'explique pas à lui seul ces surdosages au voisinage de l'os. La fiabilité du système de calcul dosimétrique dans les zones de fort gradient de dose est toujours discutable. Dans notre cas, les doses ont été calculées par un code de Monte Carlo (PENELOPÉ®) censé, théoriquement, être l'approche la plus fiable. Néanmoins, il serait intéressant d'explorer la véracité de tels surdosages expérimentalement avec des techniques microdosimétriques tels que les capteurs en cours de développement à l'institut des nanotechnologies de Lyon en collaboration avec le CHU de Grenoble (Projet SECURIDOSE).

Pour diminuer ces doses à l'os, les pistes de travail s'orientent vers une optimisation de la balistique du traitement avec une multiplication du nombre de faisceaux à utiliser pour approcher l'arc-thérapie [Mesa 99, Edou 10], la possibilité de réaliser des traitements non coplanaires par inclinaison du fauteuil de traitement, de l'utilisation de filtres en coin statiques ou de colimateurs dynamiques ou encore de moduler l'intensité des faisceaux et parvenir à une IMRT synchrotron.

- Le second point critique de la SSRT est l'hétérogénéité de la distribution de dose au sein des volumes cibles (GTV et PTV). Ces hétérogénéités sont directement liés à la répartition inhomogène du produit de contraste dans la tumeur. Des points chauds peuvent atteindre 110 (tumeur centrale homogène) à 310% (tumeur hétérogène proche d'une structure osseuse) de la dose prescrite.

Cet effet peut être interprété de 2 façons selon le prescripteur. Le surdosage peut être bénéfique car il ne concerne que les zones tumorales se rehaussant fortement après l'injection du PdCI et donc les zones de forte vascularisation à potentiel important de néoangiogenèse et d'agressivité tumorale. Dans ce cas, ces surdosages peuvent être intégrés au plan de traitement sous la forme d'un "boost" par l'intermédiaire d'une technique de "dose painting", et tolérés au niveau de la validation dosimétrique du traitement par l'oncologue radiothérapeute.

Au contraire, le surdosage peut être jugé délétère et ne pas être accepté par le prescripteur, en limitant les valeurs des D_{max} aux normes habituelles de l'ICRU 83, au risque de sous-traiter les zones de plus faible prise de contraste souvent nécrotiques. Ces dernières correspondent souvent au développement des cellules tumorales hypoxiques et radio-résistantes, d'où un risque de récurrence locale de la maladie tumorale. Cette dernière démarche serait cependant incohérente avec le recours à la SSRT/PdCI.

Un meilleur effet différentiel pourrait être obtenu en augmentant la concentration intratumorale du produit de contraste. Cela permettrait de diminuer de façon significative la dose

reçue aux OARs. Des travaux cherchent actuellement à optimiser la nature et la délivrance des éléments lourds responsables de l'augmentation de dose. Un espoir est porté sur les techniques de convection intra-tumorale [Morr 94, Bobo 94] et les nanoparticules d'or vectorisées de façon spécifique au niveau de la cible tumorale à traiter [Hain 04, Oliv 05, Hain 08, Bois 09, Chit 10, Boby 13, Hain 13].

11.10 Conclusion

En se basant sur cette comparaison, la STEREO reste, pour le moment, la technique de référence pour le traitement des métastases cérébrales uniques. La SSRT en présence d'éléments lourds intra-tumoraux, telle qu'elle est conçue actuellement, semble avoir des performances dosimétriques plus ou moins équivalentes à celles de la STEREO et être plus adaptée pour le traitement des tumeurs cérébrales de petites tailles, de localisation centrale au niveau du parenchyme, à distance des structures osseuses et des gros vaisseaux, et se rehaussant de manière homogène. La SSRT est une technique prometteuse par ses propriétés physiques, dosimétriques et éventuellement radiobiologiques mais pourrait encore bénéficier de diverses optimisations.

Chapitre 12

Planification de traitements et outils de comparaisons dosimétrique pour l'étude de reproductibilité

Sommaire

12.1 Importation des images CT dans le TPS	246
12.2 Recalage rigide en 3D des images volumiques	247
12.3 Définition des volumes	247
12.4 Prescription et contraintes de dose	247
12.5 Positionnement des faisceaux et définition des formes de champ	247
12.6 Paramètres du calcul dosimétrique	248
12.7 Méthodes et critères de comparaison dosimétriques	248
12.7.1 Cartes des différences de matériaux	248
12.7.2 Histogrammes Dose-Volume	248
12.7.3 Indices de comparaison dosimétrique	248
12.7.4 Cartes et histogrammes des différences de distribution de dose	248
12.7.5 Critère de l'indice Gamma	249

Dans l'optique d'étudier les impacts dosimétriques des variations de concentrations d'iode dans la métastase, entre le jour du recrutement et le jour du traitement, un plan de traitement en SSRT a été reproduit en se basant sur les images acquises à l'ESRF (jour du vrai traitement à l'ESRF). Ce dernier a été planifié avec les mêmes paramètres et balistique que ceux du plan de traitement de référence en SSRT, planifié avec les images du CHU (jour de recrutement).

Dans ce chapitre, nous présentons le matériel et les méthodes utilisés pour la comparaison de ces deux plans de traitement effectués en SSRT sur les images acquises le jour du recrutement au CHU (plan de traitement de référence) ou le jour du traitement à l'ESRF (plan de vérification des écarts dosimétriques), pour les trois premiers patients traités en SSRT. Les différentes étapes de la planification des traitements seront décrites. Les outils et les indices sur lesquels se base notre comparaison seront détaillés.

12.1 Importation des images CT dans le TPS

Le calcul dosimétrique (*Monte Carlo*) avec le TPS ISOgray[®], adapté aux applications en SRCT, nécessite une courbe de calibration et deux types de seuil [Vaut 11] :

- Une courbe de calibration entre les nombres CT des images (en unités Hounsfield (HU)) et la masse volumique, nécessaire afin de calculer la dose (énergie par unité de masse) dans chaque voxel. Cette courbe est enregistrée sous forme d'une liste de valeurs, elle est ensuite complétée par interpolation linéaire.
- Des seuils en unités Hounsfield pour la calibration des matériaux standard (air, eau et os du crâne).
- Des seuils de prise de contraste pour le tissu mou. Pour les images du CHU, ces seuils sont dérivés de la courbe de calibration à 120 kV_p présentée précédemment dans le chapitre 4 (tension d'acquisition des images volumiques pour la dosimétrie au CHU). Pour les images ESRF, d'autres seuils sont utilisés puisqu'il s'agit d'un faisceau monochromatique. Ces seuils sont nécessaires pour la prise en compte de l'augmentation de dose, due à la présence du produit de contraste iodé, dans le calcul.

La particularité pour la SSRT est en effet l'attribution des matériaux iodés (eau + iode). Ces matériaux sont attribués non pas par seuils en unités Hounsfield (HU) mais par seuils en prises de contraste (Δ HU). Cela nécessite donc de charger deux séries d'images du patient dans le TPS :

- Une série d'images de référence (images de scanner cérébral), réalisée sans injection d'iode.
- Une seconde série d'images acquises après l'injection de l'agent de contraste iodé.

Une soustraction est alors faite entre les deux séries pour établir les valeurs en Δ HU et ainsi segmenter les matériaux iodés.

Les deux séries d'images scanner (avant et après injection de l'iode) au format DICOM du CHU ont été simplement importées dans ISOgray[®] via le module d'importation d'images existant par défaut sur le TPS.

L'importation des images des patients, issues de la tomодensitométrie par rayonnement synchrotron est plus complexe. D'abord ces images sont définies en coefficients d'atténuation massique. Une première étape a été donc nécessaire pour transformer ces coefficients en unités Hounsfield (UH). Une routine *Matlab* a été utilisé pour remplir les *headers* DICOM avec les données d'acquisition et effectuer la conversion des données en UH codées sur 16 bits selon l'équation 2.4, donnée dans le chapitre 2, page 37.

Comme expliqué dans la section 9.3.1 du chapitre 9, l'épaisseur, selon l'axe z, couverte par l'imagerie à l'ESRF est restreinte autour de la métastase (~ 5 cm) et ne couvre pas le cerveau en entier. Or pour planifier un traitement, le volume entier est nécessaire pour prendre en compte entre autre le rayonnement diffusé par les tissus environnants.

Pour compléter cette information, nous avons donc rajouté de part et d'autre du volume imagé à l'ESRF, des images du CHU.

Deux séries d'images ESRF (sans et avec produit de contraste) ont été importées dans le TPS.

12.2 Recalage rigide en 3D des images volumiques

Un recalage rigide automatique a été effectué pour toutes les séries d’images en prenant les images volumique avant injection du CHU comme référence. Nous avons utilisé le module de recalage existant par défaut sur le TPS ISOgray pour cet effet. La description technique du recalage rigide est décrite paragraphe 9.3.1.

12.3 Définition des volumes

Les contours GTV, PTV et organes à risques ont été tracés de la même manière précédemment décrite (section 11.2). Ces contours ont été transférés puis importés dans le TPS ISOgray®.

12.4 Prescription et contraintes de dose

La prescription de la dose ainsi que les contraintes de dose ont été réalisées dans les mêmes conditions décrites dans la section 11.3.

12.5 Positionnement des faisceaux et définition des formes de champ

Pour planifier un traitement en SSRT, il est possible d’utiliser jusqu’à 10 faisceaux coplanaires. Le pas minimum séparant deux faisceaux est de 10°. Il existe donc 36 positions possibles pour chaque faisceau. Le positionnement des faisceaux demande ainsi une certaine connaissance et expérience de la part du physicien médical. Deux stratégies peuvent être appliquées pour l’optimisation du choix de la balistique : plusieurs calculs rapides (faible statistique et incertitudes élevées) avec au plus 10 faisceaux jusqu’à converger vers une dosimétrie satisfaisante puis lancer un calcul long ou un calcul très long (au moins 1h par faisceau) avec 36 faisceaux puis optimisation de la dosimétrie grâce au choix et à la pondération des faisceaux. Le nombre et les incidences des faisceaux utilisés pour traiter les trois premiers patients sont donnés dans le tableau 12.1.

Patient #	Nombre de faisceaux	Incidences (en °)
1	10	10, 40, 80, 130, 160, 190, 220, 260, 310, 340
2	5	0, 30, 60, 80, 330
3	10	10, 40, 80, 120, 160, 190, 220, 260, 300, 340

Tableau 12.1 – Nombre de faisceaux et incidences par patient.

La définition de la forme de chaque champ est effectuée automatiquement en prenant une marge de 1 *mm* pour s’affranchir de la dégradation du faisceau synchrotron sur les bords. Ces formes sont ensuite transmises au CHU de Grenoble pour la fabrication des caches non focalisés (faible divergence du faisceau synchrotron) en Cerrobend.

12.6 Paramètres du calcul dosimétrique

Différents paramètres doivent être renseignés dans le module de dosimétrie Monte Carlo d'ISO-gray :

- 10^9 particules primaires ont été simulées.
- Deux critères d'arrêt ont été choisis : Le temps de calcul par faisceau et l'incertitude statistique globale à atteindre. Nous avons choisi 60 minutes de calcul par faisceau et une incertitude statistique inférieure à 2% pour nos dosimétries. Le calcul s'arrêtait ainsi dès que l'un des deux critères était rempli.
- Trente splits ont été appliqués. Le *splitting* est le nombre de fois que le fichier d'espace des phases est utilisé pour réduire l'incertitude statistique due à l'échantillonnage des particules.
- La maille de calcul a été choisie avec la plus haute résolution permise par le TPS, à savoir 128 voxels dans les 3 dimensions. Cela correspondait généralement à une résolution de $2.9 \times 2.5 \times 2.9$ mm.

12.7 Méthodes et critères de comparaison dosimétriques

12.7.1 Cartes des différences de matériaux

Comme expliqué dans la section 12.1, le TPS Isogray segmente les images du patient en matériaux iodés en se basant sur des seuils en ΔUH , calculés en soustrayant les images après injection d'iode des images sans produit de contraste. Les 11 matériaux iodés attribués vont de eau + 0 mg/mL à eau + 10 mg/mL, par pas de 1 mg/mL.

Si des différences de nombre CT ont lieu entre les images acquises au CHU et à l'ESRF, la segmentation peut se faire de façon différente et ainsi impacter le calcul de dose. Nous avons donc calculé pour chaque patient des cartes de différences des matériaux segmentés sur toutes les coupes où le PTV est visible.

12.7.2 Histogrammes Dose-Volume

Les mêmes éléments décrits dans le paragraphe 11.6.1 du chapitre précédent ont été utilisés.

12.7.3 Indices de comparaison dosimétrique

Les indices décrits dans le chapitre précédent ont été utilisés dans cette étude (cf. paragraphe 11.6.2).

12.7.4 Cartes et histogrammes des différences de distribution de dose

Pour visualiser où ont lieu les différences de doses, nous avons calculé pour chaque patient des cartes de différence de dose sur toutes les coupes où le PTV est visible. Nous avons ensuite tracé les histogrammes des différences de doses pour évaluer leurs dispersions.

La méthode de différence de dose a été introduite par Mah *et al.* dans les années 80 [Mah 89]. Son principal inconvénient est sa grande sensibilité dans les régions à fort gradient de dose. En effet,

dans ces régions, une grande différence de dose peut résulter d'un faible écart spatial. Les zones à fort gradient correspondent souvent aux limites du volume à irradier en radiothérapie. Le critère adéquat d'évaluation de la dose dans ces régions devient ainsi la différence de position pour une même dose connu sous le nom de *Distance To Agreement* (DTA) [Dahl 83, Harm 98, Hogs 84]. Van Dyk *et al.* ont été les premiers à proposer des comparaisons des distributions de dose en séparant les zones de forts et de faibles gradients [Van 93].

Les critères d'écart de distance et de différence de dose ne permettent cependant pas une évaluation quantitative intégrale de la distribution de dose. C'est dans cette optique que l'indice gamma a été développé.

12.7.5 Critère de l'indice Gamma

L'indice gamma (ou γ index) est un test de validation combinant simultanément un test d'écart de distance et un test d'écart de dose. Cet outil a été défini par Low *et al.* [Low 98] puis affiné et retravaillé à plusieurs reprises [Depu 02, Low 03, Baka 03]. Il permet de comparer deux distributions de dose, l'une étant considérée comme la distribution référence D_r et l'autre étant à évaluer D_c . Le γ en un point \vec{r}_r est calculé comme suit :

$$\gamma(\vec{r}_r) = \min \left\{ \sqrt{\left(\frac{\Delta \vec{r}}{\Delta d_M} \right)^2 + \left(\frac{\Delta D}{\Delta D_M} \right)^2} \right\} \quad \forall \{\vec{r}_c\}, \quad (12.1)$$

où $\Delta \vec{r} = \|\vec{r}_c - \vec{r}_r\|$ est la distance entre les deux points testés

$$\Delta D = \frac{D_c(\vec{r}_c) - D_r(\vec{r}_r)}{D_r(\vec{r}_r)} \text{ est la différence entre leurs doses respectives}$$

Δd_M est le critère de distance et ΔD_M est le critère de dose.

L'indice γ est soit inférieur ou égal à 1 si le point \vec{r}_r répond aux critères d'acceptabilité, soit supérieur à 1 si aucun des deux tests n'est satisfait.

Plusieurs recommandations existent concernant les critères en écarts de dose et de distance à obtenir pour valider un calcul de dose. Les critères les plus exigeants sont ceux de l'ICRU qui recommande 2% d'écart relatif et 2 mm d'écart de distance (DTA) [ICRU 87, ICRU 92]. Venselaar *et al.* proposent des critères beaucoup plus souples dans les zones de faibles doses (à l'extérieur du faisceau notamment), où l'écart relatif conseillé est de 3%, relativement non pas à la dose au point de mesure mais à la dose sur l'axe à la même profondeur que le point de mesure [Vens 01].

La qualité du plan de traitement est évaluée à travers le taux de réussite de l'indice gamma ("*gamma passing rate*"), c'est à dire le pourcentage de points qui respectent les critères de comparaisons fixés [Spez 06]. Généralement, la comparaison de la dose en 2D est validée dans chaque plan si 95% des points du champ de vue respectent un indice gamma inférieur à 1 [Nelm 07, Ezze 09]. L'indice gamma commence à être appliqué en 3D dans certains centres cliniques. Plusieurs études recommandent des taux de validation plus stricts pour les comparaisons en 3D mais aucun consensus n'existe à l'heure actuelle [Pull 12, Schi 14].

L'utilisation de l'indice Gamma avec deux critères d'acceptabilité exige beaucoup de précautions concernant l'échantillonnage des données. Les pas des distributions de dose à évaluer et de référence doivent être inférieurs à Δd_M pour éviter les faux positifs dans les zones de fort gradient de dose liés à une évaluation uniquement de la dose. En règle général, les cartes de doses comparés doivent avoir un espacement inférieur ou égal à $1/3 \Delta d_M$ [Low 03].

Pour comparer nos dosimétries, nous avons utilisé le module de comparaison de dose "*Dose-Comparison*" de *SlicerRT* [Pint 12]. Ce module calcule l'indice γ en trois dimensions. Il utilise la fonction de comparaison de dose gamma de l'algorithme Plastimatch [Shar 10]. Nous avons utilisé les critères locaux de 3% de différence de dose locale et 3 *mm* d'écart de distance en excluant les points dont la dose est inférieure à 10% de la dose prescrite.

Chapitre 13

Impacts dosimétriques des variations de la prise de contraste des métastases : résultats et discussion

Sommaire

13.1	Cartographies des différences d'iode	252
13.2	Distributions de dose	252
13.3	Histogrammes Dose- Volume	252
13.4	Doses aux volumes cibles	256
13.5	Caractéristiques de l'isodose 50	257
13.6	Caractéristiques de l'isodose 70	258
13.7	Indices de comparaisons dosimétriques	258
13.8	Doses aux organes à risques	259
13.9	Cartographies et histogrammes des différences de dose	260
13.10	Indice γ	264
13.11	Conclusion	265

Ce chapitre est consacré à la présentation des résultats de comparaisons des plans de traitements réalisés pour la SSRT en se basant sur les images acquises le jour du recrutement (plan de référence) ou le jour de traitement (plan de vérification).

Les trois patients étudiés dans ce chapitre correspondent aux trois premiers patients déjà présentés dans la deuxième partie du chapitre 11. Les doses aux volumes cibles et aux organes à risques ainsi que les différents indices de comparaisons dosimétriques avaient déjà été discuté pour le plan de traitement de référence en SSRT (images CHU). Dans ce chapitre, nous nous contenterons de comparer le plan de traitement basé sur les images ESRF au plan de traitement de référence dont les caractéristiques avaient été discuté plus tôt.

13.1 Cartographies des différences d'iode

La figure 13.1 montre les différences de concentration d'iode des trois patients tels qu'elles ont été attribuées par le TPS grâce aux seuils de calibration.

Des différences de concentration d'iode segmentées par le TPS sont observées d'abord dans les volumes cibles (GTV et PTV). Ces différences avaient déjà été observées puisque des variations de la prise de contraste ont été montrées dans le chapitre 10.

Nous constatons également des différences au niveau des gros vaisseaux dans le cerveau. Ces différences sont dues aux flux sanguin dynamique dans ces structures.

Finalement, nous constatons que certains voxels sur les bords présentent des différences qui peuvent être dues à un défaut de recalage ou à une imprécision de segmentation par le TPS. Ce défaut ne dépasse pas un voxel (lissé ici) quand il a lieu. Il a été difficile de faire mieux avec les outils de recalage du TPS.

13.2 Distributions de dose

La figure 13.2 montre les distributions de dose des plans de traitement effectués avec les images acquises au CHU ou à l'ESRF pour chaque patient dans les trois plans axial, frontal et sagittal.

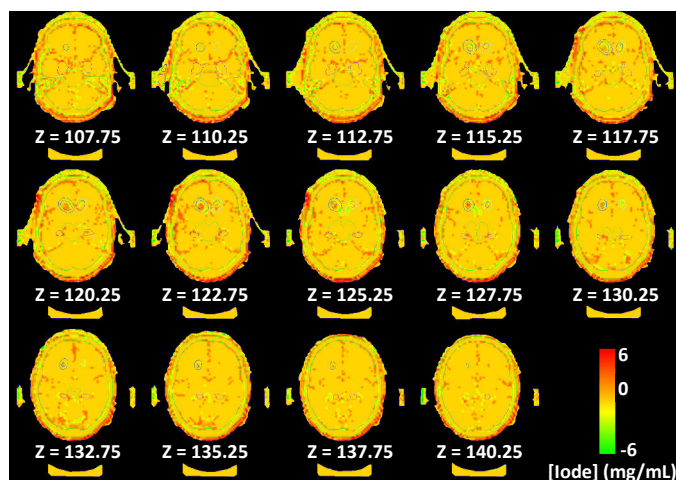
La distributions de dose dans les trois plans semblent être très similaires entre les deux plans de traitement de chaque patient.

13.3 Histogrammes Dose-Volume

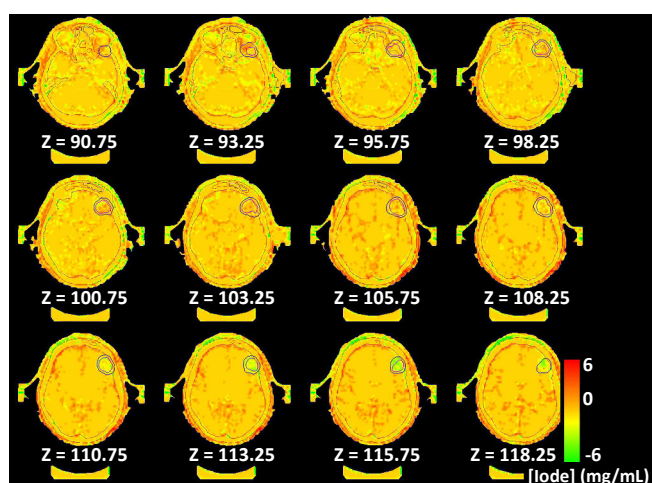
Les histogrammes dose-volume cumulés correspondant aux deux plans de traitement ont été transposés pour chaque patient. Ils sont représentés tels qu'ils ont été extraits à l'aide de *SlicerRT* dans la figure 13.3.

Les HDVs du plan de traitement effectué avec les images CHU correspondent aux courbes continues (pleines) tandis que les HDV du plan de traitement des images ESRF sont données en courbes pointillées.

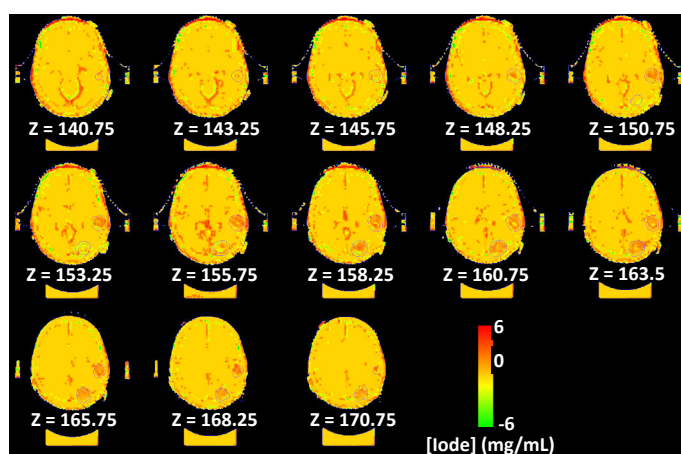
Nous constatons que les écarts sont très faibles au niveaux des organes à risque des trois patients et pour les volumes cibles (GTV et PTV) du patient 2. Nous observons des différences de dose allant jusqu'à 20% au niveau du PTV du patient 1 au-delà de l'isodose 100%. En effet, les fortes doses au PTV semblent être plus faibles pour le plan de traitement ESRF en comparaison avec celui du CHU. De même, le GTV et le PTV du patient 3 présentent des variations allant jusqu'à 10% de la dose au-delà de l'isodose 70%. Nous explorerons ces observations par une analyse plus fine des données dosimétriques.



(a) Patient 1

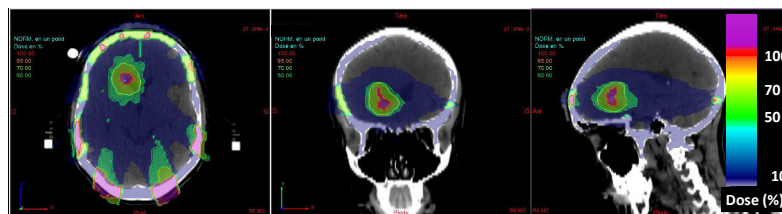


(b) Patient 2

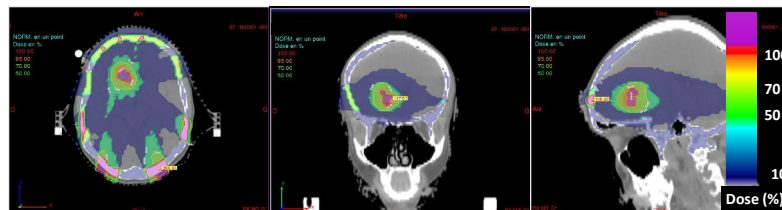


(c) Patient 3

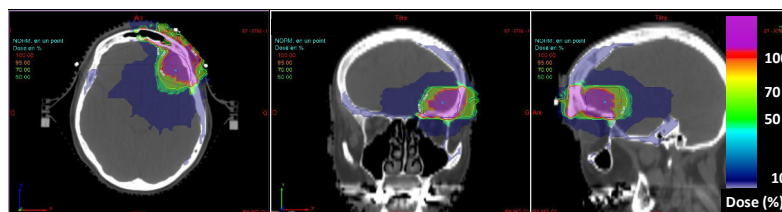
FIGURE 13.1 – Cartographies des différences de concentration d'iode (entre images CHU et ESRF) segmentées par le TPS ISOgray (par pas de 1 mg/L par patient) pour toutes les coupes du PTV. Les contours GTV, PTV ainsi que le contour externe et l'os du crâne sont reportés sur les images.



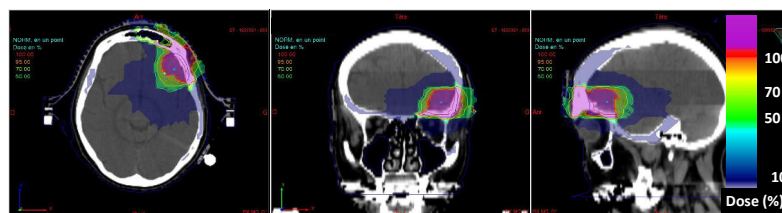
(a) Plan CHU du patient 1



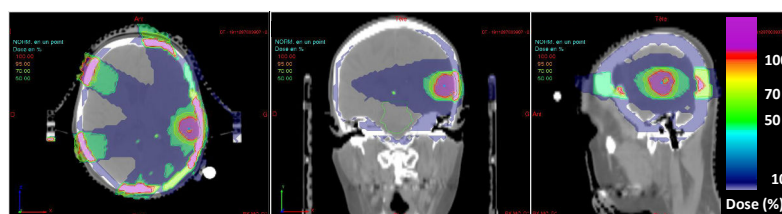
(b) Plan ESRF du patient 1



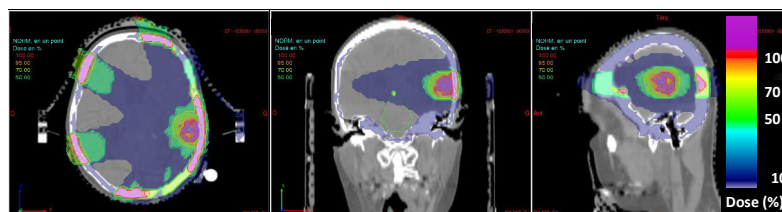
(c) Plan CHU du patient 2



(d) Plan ESRF du patient 2



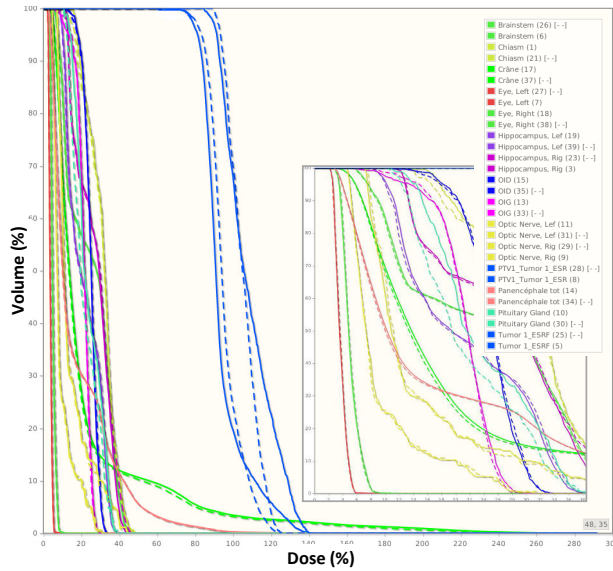
(e) Plan CHU du patient 3



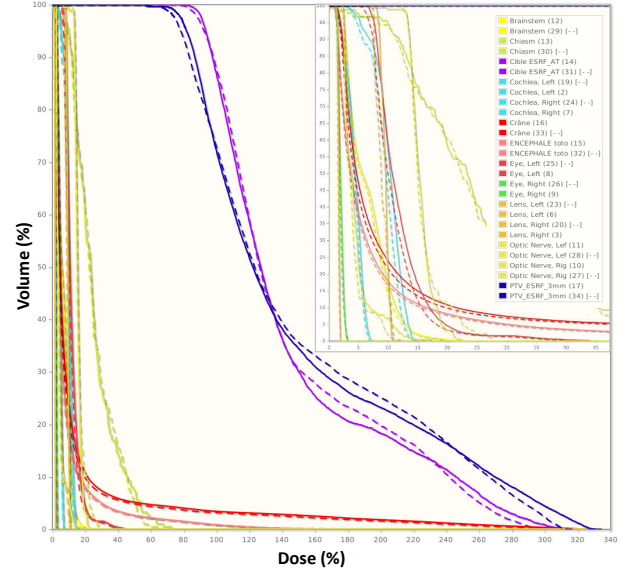
(f) Plan ESRF du patient 3

FIGURE 13.2 – Comparaisons des distributions de dose des deux plans de traitement réalisés en SSRT en se basant sur les images acquises à ESRF ou au CHU, pour les trois patients. Les distributions de dose sont illustrés pour les trois coupes axiale, sagittale et frontale à l'isocentre de la métastase.

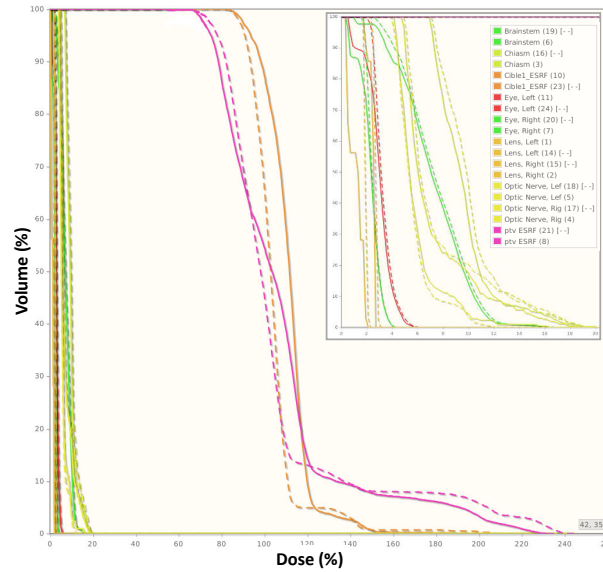
13.3 Histogrammes Dose-Volume



(a) Patient 1



(b) Patient 2



(c) Patient 3

FIGURE 13.3 – Comparaisons des histogrammes dose-volume cumulés entre les deux plans de traitement réalisés en SSRT avec les deux jeux d'images différents (CHU et ESRF), pour les trois patients. Les courbes continues correspondent au plan de traitement SSRT de référence réalisé avec les images acquises au CHU (jour de recrutement). Les courbes en pointillés représentent le plan de traitement SSRT effectué avec les images acquises à l'ESRF (jour du traitement).

13.4 Doses aux volumes cibles

Les diagrammes 13.4 et 13.5 comparent les données dosimétriques obtenues avec les deux plans de traitement (CHU et ESRF) pour les volumes cibles GTV et PTV.

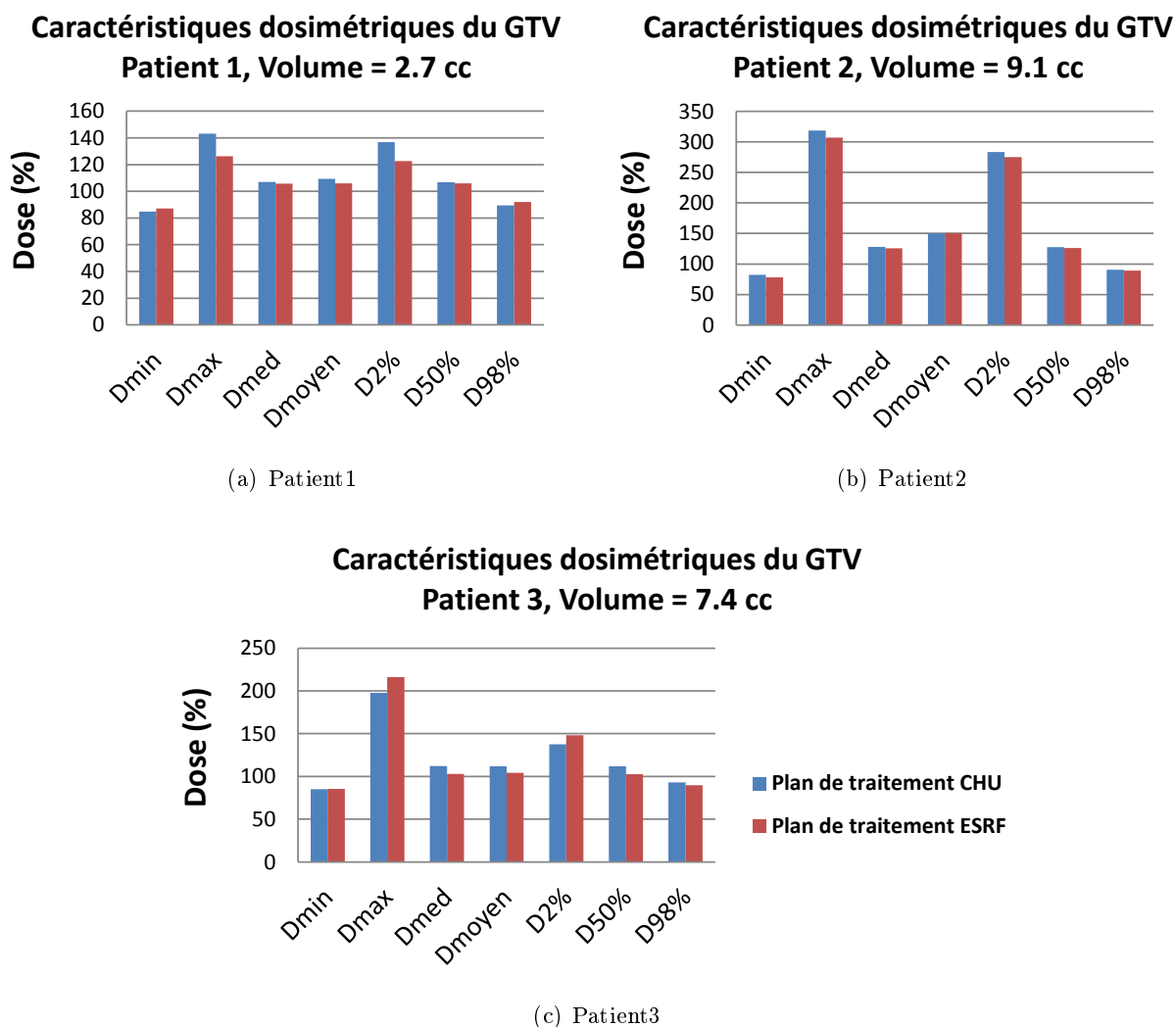


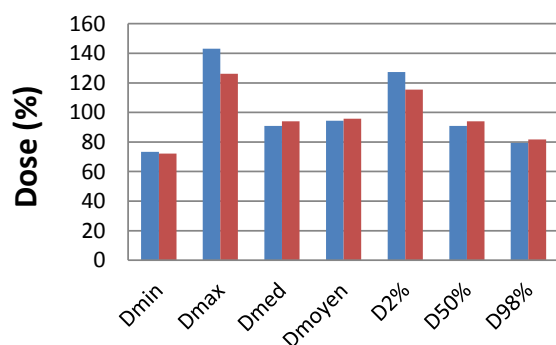
FIGURE 13.4 – Comparaison des caractéristiques physiques et dosimétriques des doses délivrées aux GTV pour chacun des trois patients.

D'abord, nous constatons que les valeurs des indicateurs de dose relevés (D_{min} , D_{max} , D_{med} , D_{moyen} , $D_{2\%}$, $D_{5\%}$ et $D_{98\%}$) se valent entre les deux plans de traitement pour les 3 patients et qu'aucune différence significative n'est notée parmi les différents volumes.

Pour les trois patients, la D_{min} reste supérieure à 70% (23.1 Gy) dans le PTV ce qui assure une couverture optimale.

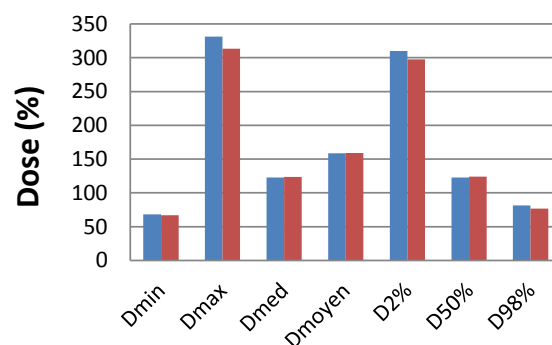
Les D_{max} et $D_{2\%}$ sont en cohérence, mais présentent des valeurs trop élevées (jusqu'à 330% dans

Caractéristiques dosimétriques du PTV
Patient 1, Volume = 10.7 cc



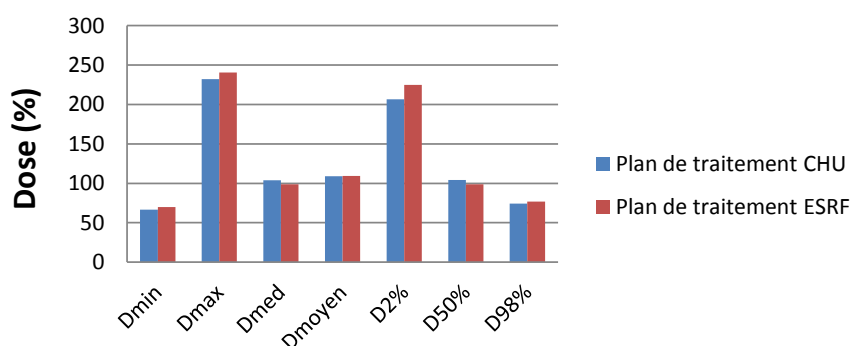
(a) Patient1

Caractéristiques dosimétriques du PTV
Patient 2, Volume = 19.2 cc



(b) Patient2

Caractéristiques dosimétriques du PTV
Patient 3, Volume = 15.4 cc



(c) Patient3

FIGURE 13.5 – Comparaison des caractéristiques physiques et dosimétriques des doses délivrées aux PTV pour chacun des trois patients.

le PTV) comme déjà observé dans le chapitre précédent. Pour le patient 1, ce surdosage est dû à l'hétérogénéité de la prise de contraste. Tandis le surdosage chez les patients 2 et 3 est dû au PTV qui inclut des structures osseuses.

13.5 Caractéristiques de l'isodose 50

Les caractéristiques géométriques de l'isodose 50% sont représentées dans le tableau 13.1.

Le diamètre moyen reste dans tous les cas inférieur à 6 cm conformément au protocole des essais cliniques garantissant une bonne conformation aux volumes cibles.

Caractéristiques de l'isodose 50%	Patient #1		Patient #2		Patient #3	
	Plan CHU	Plan ESRF	Plan CHU	Plan ESRF	Plan CHU	Plan ESRF
Volume (cm3)	32.5	36.2	66.9	63.8	40.9	43.1
Diamètre moyen (cm)	4.0	4.1	5.0	5.0	4.3	4.4

Tableau 13.1 – Volumes et diamètres des isodoses 50 pour chacun des trois patients.

13.6 Caractéristiques de l'isodose 70

Les caractéristiques géométriques de l'isodose 50% sont représentées dans le tableau 13.2.

Caractéristiques de l'isodose 50%	Patient #1		Patient #2		Patient #3	
	Plan CHU	Plan ESRF	Plan CHU	Plan ESRF	Plan CHU	Plan ESRF
Volume (cm3)	15.8	16.8	48.28	45.7	23.2	23.7
Diamètre moyen (mm)	31	32	45	44	35	36
Diamètre Axial (mm)	32	37	49	52	34	34
Diamètre Coronal (mm)	33	31	44	46	35	34
Diamètre Sagittal (mm)	33	34	55	50	33	36

Tableau 13.2 – Volumes et diamètres des isodoses 70 pour chacun des trois patients.

Les volumes de ces isodoses couvrent suffisamment le volume du PTV de chaque patient indiqués sur les graphes de la figure 13.5. Pour les patients 2 et 3, le volume de l'isodose 70% semble déborder beaucoup du volume du PTV. Ceci est dû également à la proximité de ces volumes de l'os du crâne, où l'isodose 70% s'étale à cause de l'effet photoélectrique renforcé à 80 keV.

13.7 Indices de comparaisons dosimétriques

Les indices de conformation selon les différentes définitions sont présentés dans le tableau 13.3.

Indices de comparaison dosimétrique	Patient #1		Patient #2		Patient #3	
	Plan CHU	Plan ESRF	Plan CHU	Plan ESRF	Plan CHU	Plan ESRF
Indice de couverture RTOG	1.05	1.03	0.97	0.95	0.95	1.00
Indice d'homogénéité RTOG	2.04	1.80	4.73	4.48	3.31	3.44
Indice de conformation tumorale (Lomax et al.)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.01
Indice de conformation tissus sains (Lomax et al.)	0.68	0.64	0.40	0.42	0.66	0.65

Tableau 13.3 – Indices de comparaisons dosimétrique pour chacun des trois patients.

Tous les indices évalués sont équivalents entre les deux plans de traitement de chaque patient. Les valeurs des indices de couverture et de conformation tumorale montrent que la couverture du volume cible est optimale pour tous les patients quelque soit le plan de traitement. Les indices d'homogénéité sont élevés pour les patients 2 et 3 à cause de la proximité du PTV de l'os du crâne comme déjà discuté précédemment. Cela engendre naturellement une irradiation du tissu sain environnant, d'où les valeurs faibles des indices de conformation des tissus sains (recommandation ICoT > 0.6).

13.8 Doses aux organes à risques

Les figures 13.6 et 13.7 résument les caractéristiques dosimétriques délivrés aux organes à risque.

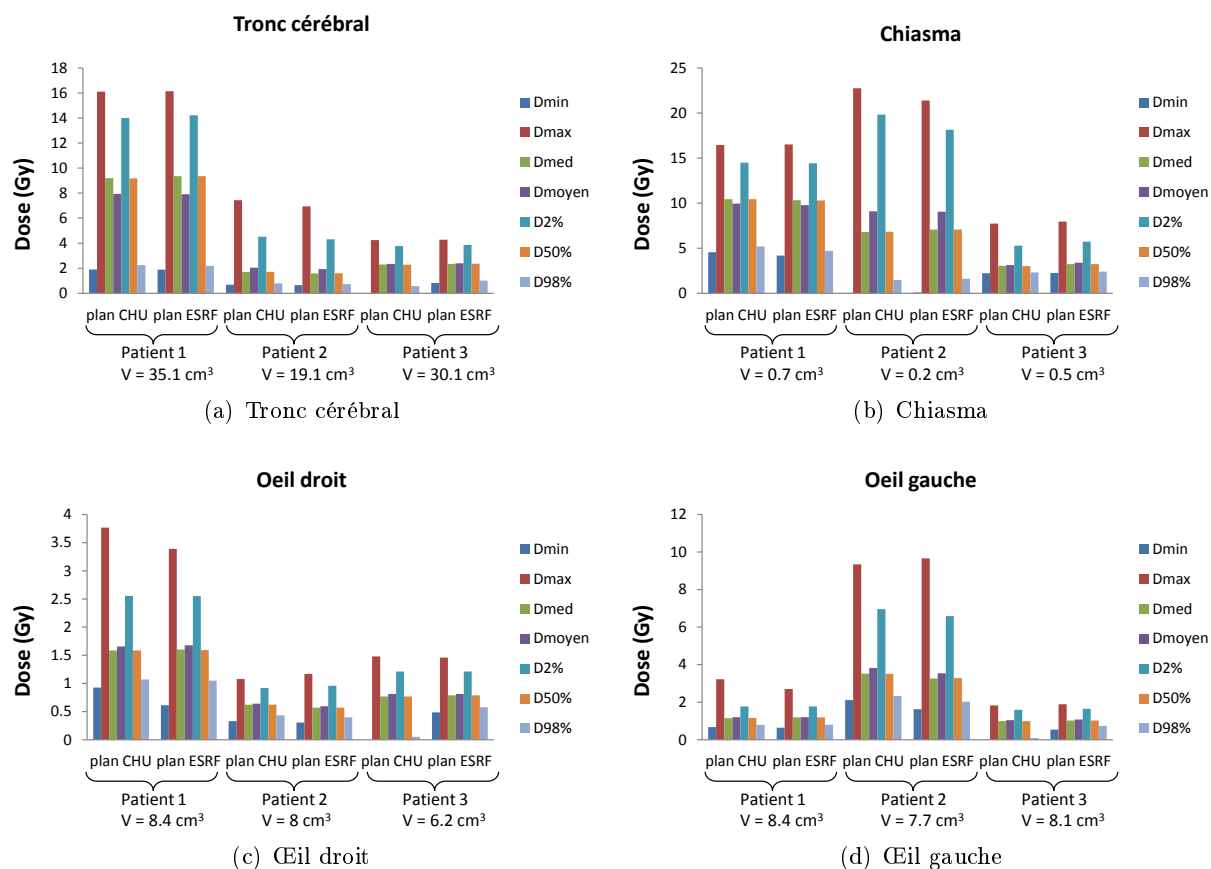


FIGURE 13.6 – Comparaison des caractéristiques physiques et dosimétriques concernant les organes à risques pour chacun des trois patients.

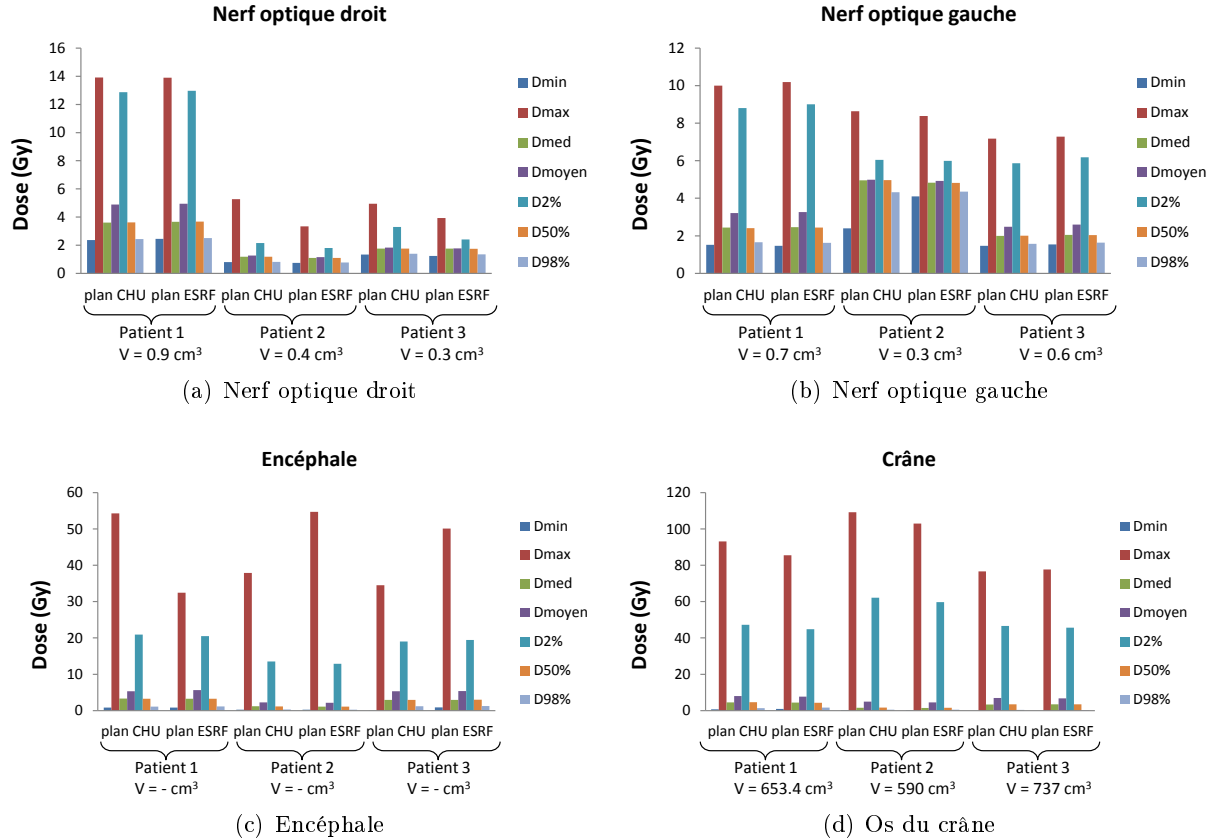


FIGURE 13.7 – Comparaison des caractéristiques physiques et dosimétriques concernant les organes à risques pour chacun des trois patients (suite).

Nous constatons d'abord que les différents indicateurs dosimétriques sont similaires entre les deux plans de traitement de chaque patient. De plus, les doses délivrées sont conformes aux limitations discutées dans le chapitre 11. La D_{max} au niveau du crâne est généralement élevée pour tous les patients (jusqu'à 300% de la dose prescrite) à cause de l'effet photoélectrique renforcé dans ces structures.

13.9 Cartographies et histogrammes des différences de dose

Les cartes de différences de dose sont représentées dans la figure 13.8 pour chacun des trois patients pour les différentes coupes du PTV. Les volumes cibles (GTV et PTV) ainsi que le contour externe et celui du crâne ont été transposés sur ces images. Toute la dynamique des variations de dose est représentée.

Nous pouvons d'abord constater que les différences de dose sont faibles voire nulles dans la plupart des zones du cerveau pour les trois patients. Pour le patient 1, nous observons une différence de dose importante au niveau des entrées des deux

faisceaux postérieurs et du support du cadre de contention stéréotaxique. Cette différence est due à une mauvaise segmentation du TPS qui a placé une couronne de voxels contenant du produit de contraste iodé à une concentration allant jusqu'à 6 mg/mL , sur les images CT du CHU, au niveau de la partie postérieure du crâne (cf. fig. 13.1(a)). Il n'a pas été possible de corriger efficacement cet artefact. Une révision de cette fonctionnalité sera demandée auprès du constructeur prochainement. De la même façon, des voxels autour de l'os du crâne présentent des surdosages ou des sous-dosages provenant d'un défaut du recalage. Il est difficile de faire mieux puisque l'épaisseur de ces zones ne dépassent pas un voxel.

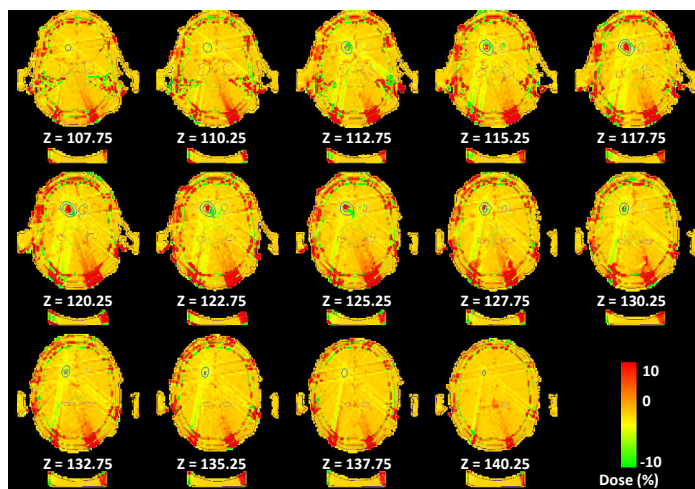
Des différences sont également visibles dans le volume tumoral montrant des zones de sous-estimation (en rouge) et sur-estimation (en vert) de la dose à l'ESRF si le plan de traitement de référence est effectué à l'aide des images du CHU.

Les différences de dose observées chez le patient 2 sont satisfaisantes dans l'ensemble. Des différences importantes sont observées au niveau d'une partie de l'os du crâne proche de la métastase. Ceci est dû aux fortes variations de la dose et au gradient de dose élevé dans cette zone d'irradiation. C'est pourquoi cet outil de comparaison est limité.

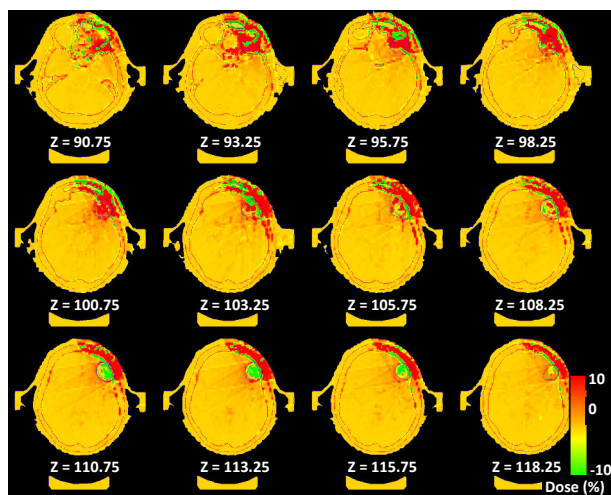
Les différences de dose sont importantes dans les métastases du patient 3 à cause de l'évolution de la prise de contraste discutée plus tôt dans le chapitre 10. Une autre zone de différence est observée sur le côté gauche. Il s'agit d'un artefact comme discuté pour le patient 1 : le TPS considère du produit de contraste à la surface du crâne sur les images ESRF dans cette zone (cf. fig. 13.1(c)), ce qui n'est pas réaliste.

La figure 13.9 montre les histogrammes des différences de dose pour les trois patients dans le cerveau.

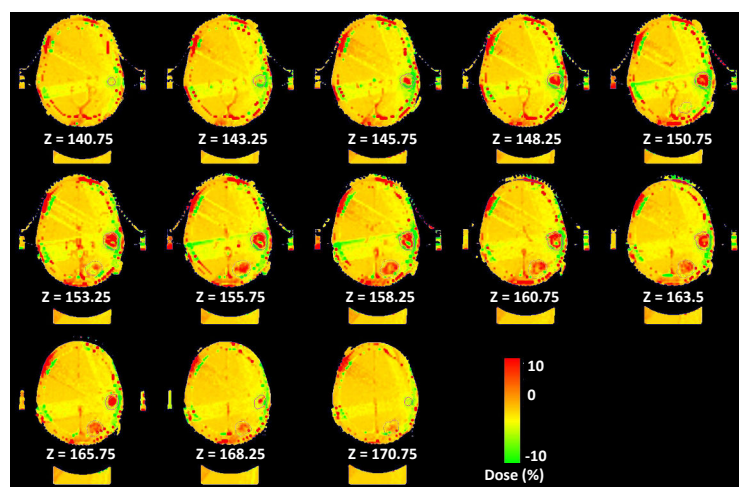
Ces histogrammes montrent que les différences de dose sont concentrées dans l'intervalle de $\pm 5\%$ pour tous les patients. Au-delà de cet intervalle, le nombre de pixels est négligeable. Dans le pire des cas, l'erreur extrême de 5% reste acceptable et respecte les limitations imposées en radiothérapie conventionnelle.



(a) Patient 1



(b) Patient 2



(c) Patient 3

FIGURE 13.8 – Cartographies des différences de dose (en %) entre le CHU et l'ESRF pour les 3 patients pour toutes coupes du PTV.

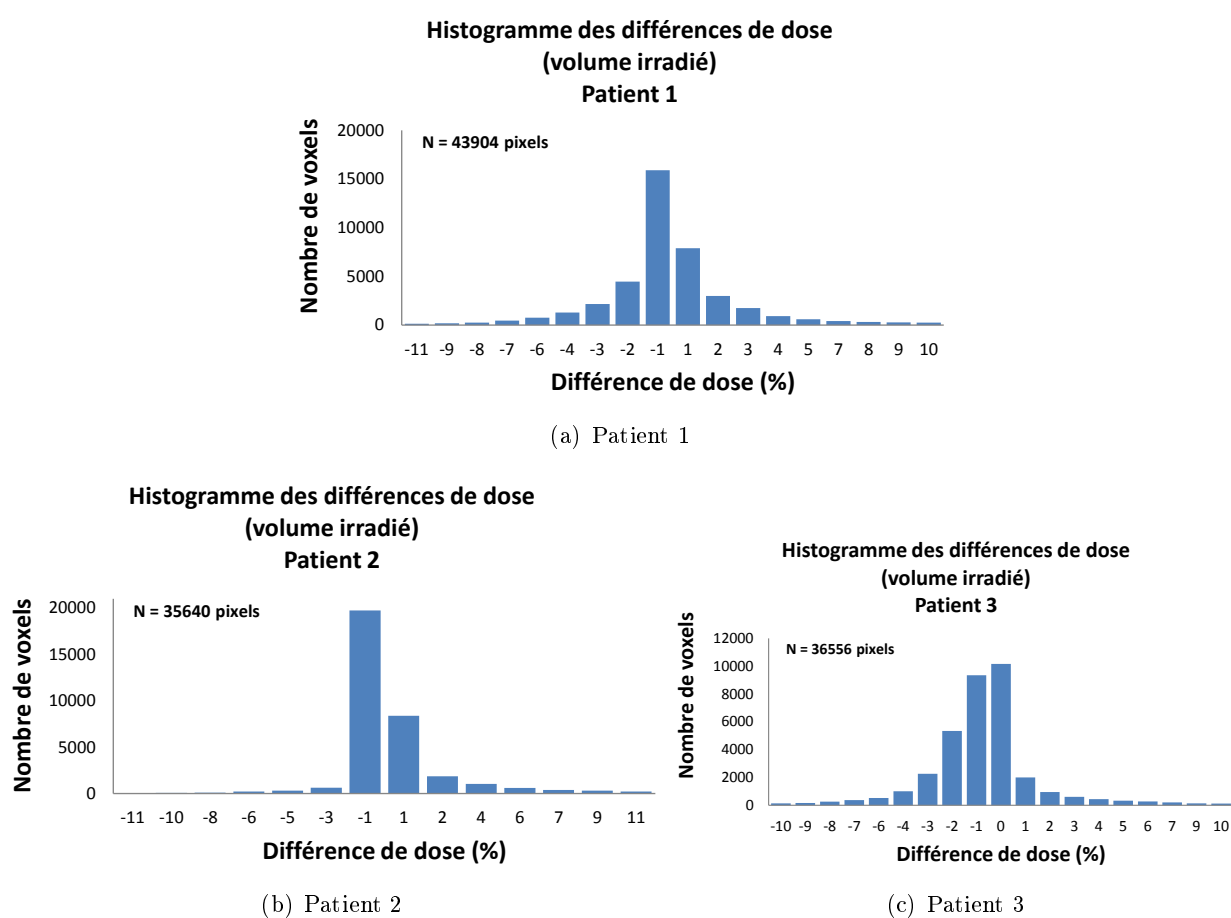


FIGURE 13.9 – Histogrammes des différences de dose (en %) par patient.

13.10 Indice γ

La figure 13.10 montre les résultats de l'indice Gamma 3D obtenu avec 3% de tolérance sur la dose et 3 mm de tolérance sur la distance, pour toutes les coupes du PTV, de chacun des trois patients. Les pourcentages des voxels qui passent le critère $\gamma < 1$ sont résumés dans le tableau 13.4 pour différentes tolérances.

$0 < \gamma < 1$ (%)	$\Delta D = 3 \%$, $\Delta d = 3$ mm	$\Delta D = 3 \%$, $\Delta d = 5$ mm	$\Delta D = 5 \%$, $\Delta d = 3$ mm	$\Delta D = 5 \%$, $\Delta d = 5$ mm
Patient #1	85.32	94.39	91.73	96.85
Patient #2	77.3	91.54	85.44	95.24
Patient #3	89.09	95.88	93.82	97.85

Tableau 13.4 – Pourcentage des points qui passent le critère de gamma inférieur à 1 pour les quatre combinaisons différents des critères ΔD et Δd , pour chacun des trois patients.

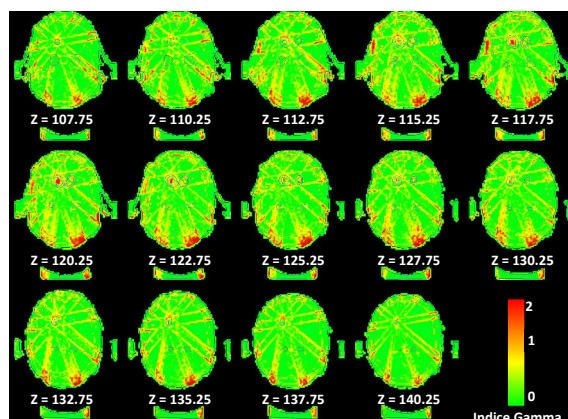
Ces valeurs montrent que pour des tolérances de 3% et 3 mm, l'objectif de 95% des points qui passent le critère $\gamma < 1$, n'est pas rempli. Ce n'est qu'à partir des tolérances 3%, 5 mm qu'on commence à s'approcher de la valeur de 95% utilisée en clinique.

Sur les cartes de l'indice γ du patient 1, nous pouvons voir que les points ayant un $\gamma > 1$ sont localisés dans la métastase de gauche (où des variations de contraste ont été observées), dans l'os du crâne (postérieur) et sur les tracés des faisceaux. Les valeurs de γ élevées dans l'os du crâne sont des "faux-négatifs". En effet, nous avons vu dans la figure 13.8(a), que le TPS segmente de l'iode dans la partie postérieure du crâne à tort. Les points ayant un gamma élevé au niveau des tracés des faisceaux peuvent être dus à un problème dans le recalage des deux séries d'images ou à un gradient de dose élevé.

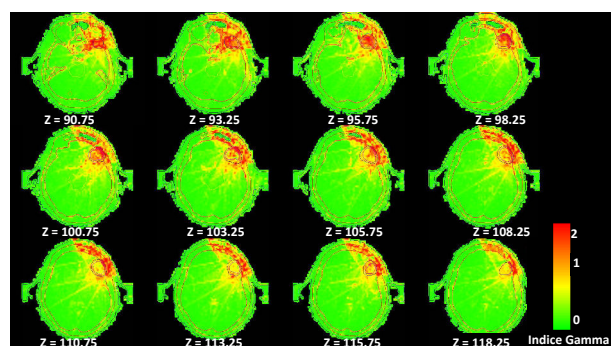
Les cartes γ du patient 2 montrent beaucoup de points ayant des valeurs de γ élevées au niveau de l'os. Dans cette zone, un gradient de dose est particulièrement élevé à cause des hétérogénéités. La validité de cet indice est donc discutable.

Les cartes du dernier patient montrent des différences dans les métastases. Concernant les autres points chauds autour du crâne, il s'agit là encore de faux négatifs. En effet, le TPS avait segmenté des voxels contenant des concentrations l'iode élevées qui n'ont pas lieu d'être dans ces zones (cf. Fig. 13.1).

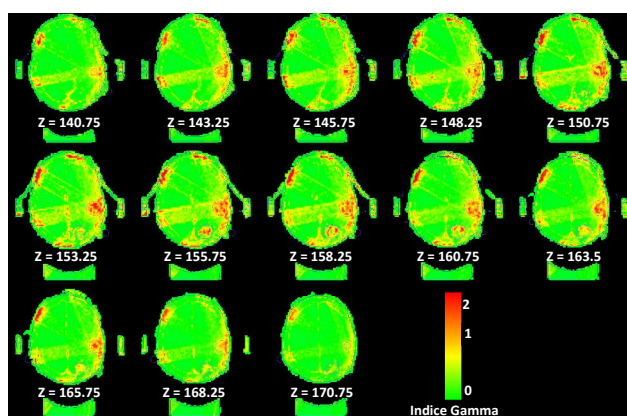
Pour finir, il faut être prudent sur l'interprétation des valeurs d'indice γ . Celui-ci est généralement utilisé pour comparer une mesure à un plan de traitement. Dans notre cas, nous comparons deux plans de traitements calculés par Monte Carlo. Un article récent remet en question la précision du γ quand on compare des plans de traitement Monte Carlo. En effet, ces plans de traitements sont soumis aux fluctuations statistiques du modèle de calcul. Les auteurs précisent que l'indice γ est surestimé quand la dosimétrie de référence est obtenue par Monte Carlo [Grav 13].



(a) Patient 1



(b) Patient 2



(c) Patient 3

FIGURE 13.10 – Cartes des indices γ calculés avec des tolérances de 3% sur la dose et 3 mm sur la distance pour les trois patients.

13.11 Conclusion

L'objectif de ce chapitre était d'étudier les impacts dosimétriques des variations de concentrations d'iode mesurées en une dizaine de jours d'intervalle entre le jour de recrutement au CHU et le jour du traitement à l'ESRF, sur la SSRT. Pour cela, nous avons calculé un plan de traitement

ayant les mêmes paramètres que le plan de référence en SSRT mais en se basant sur les images acquises à l'ESRF. Les plans de traitement de référence (images CHU) et de vérification (images ESRF) ont été comparés à l'aide d'indices dosimétriques tels que les indices de conformation et de couverture, les histogrammes dose-volume, les cartes de différences de doses et l'indice γ .

La comparaison des deux plans de traitement a montré des résultats assez satisfaisants pour les trois patients étudiés. Les histogrammes doses-volume des différents volumes et organes à risque ainsi que les isodoses de référence étaient très similaires entre les deux plans de traitement et ce malgré les différences et les dispersions des concentrations d'iode montrées dans le chapitre 10. En conclusion, nous pouvons considérer que les différences de concentrations d'iode observées n'ont pas d'impact majeur sur la dosimétrie de référence du patient, une couverture optimale étant assurée par l'isodose de référence.

Conclusion générale & perspectives

Le traitement des gliomes malins représente actuellement un réel défi médical. Du fait de leur localisation sensible, de leur croissance diffuse et de la présence de la barrière hémato-encéphalique, l'efficacité des thérapies conventionnelles sur ces tumeurs est limitée. Aujourd'hui, malgré un effort de recherches pré-cliniques et cliniques très actif et pluridisciplinaire, l'objectif de traiter ces tumeurs n'est pas atteint. En clinique, les meilleurs résultats ont été obtenus en associant la radiothérapie classique à un traitement adjuvant de Temozolomide [Stup 09]. Pour autant, malgré une augmentation significative de la médiane de survie, cette solution thérapeutique n'offre pas des possibilités curatrices significatives, avec une espérance de vie qui ne dépasse pas 15 mois après le diagnostic.

Un effort de recherche important a été réalisé les dernières années pour le développement de techniques innovatrices et prometteuses de radiothérapie utilisant le rayonnement synchrotron [Lais 99, Adam 08, Dema 10, Edou 10, Dema 11].

La radiothérapie stéréotaxique par rayonnement synchrotron (SSRT) a été proposée comme une nouvelle technique pour le traitement de tumeurs cérébrales [Adam 03, Bist 04]. De nombreuses études ont démontré que l'effet différentiel, recherché en radiothérapie, entre la tumeur et les tissus sains environnants, peut être augmenté grâce à la présence d'éléments lourds dans la tumeur et d'une irradiation à basse énergie (rayons X d'énergie $< 100 \text{ keV}$).

Des essais cliniques de phase I/II de la SSRT sont menés chez l'Homme depuis Juin 2012 au synchrotron européen à Grenoble. Ils ont pour but de montrer la faisabilité ainsi que la non toxicité de cette technique chez des sujets humains. Les cibles de cet essai sont des métastases cérébrales de diamètre macroscopique inférieur à 3 cm, et provenant de tout type de cancer primitif. L'élément lourd est l'iode ($Z = 53$), injecté en intraveineux sous forme d'agent de contraste (Ioméron[®] 400, $[I] = 400 \text{ mg/mL}$).

Ce travail de thèse s'est déroulé au cœur des essais cliniques. Les principaux objectifs de ces recherches étaient d'abord de quantifier et de modéliser les concentrations d'iode, spatialement et temporellement, dans des métastases cérébrales, suite à une injection veineuse de produit de contraste. Une deuxième étape avait pour but d'évaluer la reproductibilité des concentrations d'iode au cours du temps et de leurs impacts sur la dosimétrie de référence de chaque patient.

Un protocole d'imagerie scanner a été conçu spécifiquement pour cette étude afin de permettre le suivi temporel et spatial des concentrations d'iode dans une métastase cérébrale et d'extraire les paramètres de la perfusion cérébrale. En effet, l'imagerie de perfusion a prouvé un potentiel important dans la prise en charge des tumeurs cérébrales, tant pour leur classification que pour le choix et le suivi du traitement [Lev 98, Prov 06, Menu 06, Petr 10, Cao 11, Jain 11]. L'exploration de ces paramètres hémodynamiques permet donc de disposer d'informations intéressantes.

Une première analyse sur douze patients a montré qu'une concentration d'iode moyenne de 2 mg/mL environ peut être atteinte dans une métastase du cerveau suite à une injection bi-phasique (40 mL à 4 mL/s puis 160 mL à 0.5 mL/s). Les concentrations d'iode sont très hétérogènes au sein de la métastase et peuvent atteindre des valeurs maximales allant jusqu'à 4-5 mg/mL en moyenne. Les mesures des variations au cours du temps ont prouvé que ces concentrations d'iode restent stables au cours du temps avec une déviation de la moyenne inférieure à 10% pour tous les patients. Les moyennes de concentrations d'iode mesurées suggèrent un facteur d'augmentation de la dose locale dans la métastase approchant les 20%, ce qui représente un bénéfice non négligeable pour le traitement des patients.

Pour accroître d'autant plus ce facteur, des concentrations d'iode plus élevées doivent être atteintes dans les métastases. Plusieurs stratégies peuvent être mises en place pour cet effet :

- La méthode la plus simple et la plus facile à mettre en place consiste à injecter des volumes plus importants du produit de contraste iodé chez le patient. Cette méthode a déjà été testée chez deux patients en injectant 210 à 260 mL d'Ioméron® 400 au lieu de 160 mL (selon le taux de créatinine). Les concentrations d'iode mesurées chez ces deux patients étaient très similaires à celles mesurées initialement chez les premiers patients. Il semblerait que la limite de concentrations d'iode a été atteinte pour le mode d'injection intraveineux choisi et pour l'iode sous forme d'agent de contraste.
- Il est connu que les concentrations du produit de contraste dans le sang et les tissus sont proportionnels au poids et à d'autres paramètres propres au patient [Kim 09, Cala 13]. On pourrait imaginer adapter le volume injecté en fonction du poids de chaque patient après avoir établi une relation entre ces deux paramètres. Néanmoins, quelques valeurs retrouvées dans la littérature montre que les concentrations mesurées sont dans la même marge (2 à 4 mg/mL d'iode) [Mell 83]. Il serait quand même intéressant de tester à l'avenir cette méthode.
- Les recherches s'orientent vers l'utilisation d'autres éléments et d'autres format de particules. Notamment, les nanoparticules composées d'atomes de numéros atomiques élevés (Or, Platine et Gadolinium) font l'objet depuis quelques années, d'un intérêt grandissant pour la radiosensibilisation tumorale [Hain 04, Hain 08, Jain 12, Hain 13]. En effet, ces nanoparticules ont la particularité de pénétrer la membrane cellulaire pour se répartir auprès du noyau cellulaire et produire ainsi des dégâts plus néfastes pour les cellules cancéreuses. Des travaux pré-cliniques sont en cours au sein de notre équipe pour étudier le potentiel de ces nanoparticules pour la SSRT [Le D 11, Taup 13]. Des essais cliniques de ces nanoparticules sont en cours pour différentes localisations et applications à différents endroits dans le monde. À ce jour, aucun produit à base de nanoparticules n'est encore commercialisé.
- D'autres modes d'injection qu'en intraveineux ont été proposés tels que l'injection directe ou CED (*Convection Enhanced Delivery*) [Morr 94, Bobo 94]. Divers essais cliniques sont en cours pour tester et optimiser ce mode d'injection dont la mise en place est particulièrement complexe et invasive pour le patient [Debi 09].
- Une dernière stratégie serait d'augmenter la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. Il a été démontré que cela est possible en utilisant des ultrasons focalisés [Nhan 14] ou à l'aide d'une radiothérapie préliminaire [Vulp 02]. Des premiers essais au sein de notre équipe ont

montré que l'irradiation avec des microfaisceaux synchrotron augmentent la perméabilité des vaisseaux tumoraux chez le petit animal [Serd 06]. Des essais combinant une irradiation par microfaisceaux suivie d'une radiothérapie standard sont prévus prochainement sur des animaux.

Lors d'une deuxième partie de ce travail, nous avons tenté de modéliser la prise de contraste des métastases cérébrales à l'aide du modèle de Johnson et Wilson, à l'origine des calculs des paramètres de perfusion [John 66, Lee 02]. Ces modèles ont pour but de prédire les concentrations moyennes, susceptibles d'être atteintes dans les métastases, et leur évolution au cours du temps afin de réduire les temps d'imagerie scanner de suivi et de faciliter la procédure de recrutement des patients pour la SSRT.

Deux modèles mathématiques ont été établis entre les concentrations d'iode d'une part et le volume sanguin cérébral et la perméabilité des vaisseaux d'autre part. Ces modèles préliminaires, établis à partir des données de seize métastases, permettent de prédire une concentration d'iode moyenne avec 90% de sensibilité et 35% de spécificité (9 vrais positifs, 4 faux positifs, 2 vrais négatifs et 1 faux négatif). Ces modèles pourraient être améliorés en incluant les données des futurs patients inclus en SSRT.

Un modèle plus complexe, basé sur la convolution de la courbe de concentration artérielle et de la réponse impulsionnelle de chaque métastase, a permis de produire des résultats prometteurs chez six patients. Il a été ainsi possible de prédire l'évolution temporelle de la concentration d'iode moyenne dans une métastase cérébrale d'une manière satisfaisante. Une modélisation de la courbe artérielle par une fonction Hybride (composée de deux exponentielles) semble être adaptée à cette application. Afin de pouvoir appliquer ce modèle dans le futur, une fonction Hybride moyenne ou spécifique à chaque patient pourra être produite à partir d'un grand nombre de données de patients.

L'étude de la reproductibilité de la prise de contraste des métastases cérébrales a été effectuée chez les trois premiers patients recrutés pour la SSRT. Des images scanners de la même zone anatomique ont été acquises et analysés à dix jours d'intervalle.

Nous avons montré que les différences moyennes en termes de prise de contraste sont inférieures à 0.5 mg/mL et laissent donc une faible amplitude de variation en termes d'augmentation du dépôt de dose moyenne dans les métastases.

L'impact de ces différences sur la dosimétrie du patient a été évalué en comparant deux plans de traitement basés sur les deux jeux d'images scanners dosimétriques et tels qu'ils ont été traités en SSRT. La comparaison s'est basée sur les histogrammes dose-volume, les indices de couvertures et de conformation, l'indice γ et sur la visualisation des isodoses.

Aucune différence significative n'a été constatée entre les deux plans de traitements de ces trois patients. Ce résultat nécessite néanmoins d'être confirmé sur un plus grand nombre de patients et sur des métastases de différentes origines. À long terme, il serait intéressant de reproduire cette étude sur les gliomes connus par leurs agressivité et croissance supérieures à celles des métastases cérébrales.

L'évaluation des concentrations d'iode moyennes dans ce travail a été effectuée à l'aide de régions d'intérêt tracées à la main. À l'avenir, on pourrait implémenter des algorithmes de segmentation automatique des zones de prises de contraste capable de distinguer des sous-groupes de voxels ayant un comportement similaire d'un point de vue cinétique.

La dernière partie de ce travail avait pour but de comparer les performances dosimétriques de la SSRT avec les techniques d'irradiation conventionnelles actuellement utilisées en clinique. Une étude de cas a été réalisée pour comparer la radiothérapie conformationnelle 3D, la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques (STEREO) et la SSRT.

Il a été montré que la STEREO et la SSRT étaient les techniques les plus adaptées au traitement de ce type de métastases. Ces deux techniques possèdent des performances dosimétriques comparables en termes de couverture des volumes cibles et d'épargne des tissus sains et des organes à risques.

Une seconde étude de comparaison plus spécifique a été conduite sur quatre patients, afin d'approfondir notre connaissance des avantages et des limites de la STEREO et de la SSRT.

Il en est sorti que la SSRT est une technique prometteuse qui offre des performances dosimétriques proches de celles de la STEREO quand il s'agit de métastases cérébrales de petites tailles, de localisation centrale au niveau du parenchyme et à distance des structures osseuses et des gros vaisseaux. La couverture dosimétrique des volumes cibles à traiter en SSRT était optimale sous réserve de l'acceptation de points de surdosage au sein des volumes cibles quand des structures osseuses y sont incluses ou en présence d'une grande hétérogénéité de la prise de contraste intra-tumorale. Les doses aux organes à risques étaient acceptables pour les deux techniques avec plus de doses reçues par ces organes en SSRT du fait d'une balistique coplanaire et des doses élevées à l'os.

Afin de diminuer ces doses à l'os, des réflexions sont en cours pour optimiser la balistique du traitement. Des pistes telles que l'utilisation d'arcs non coplanaires ou la modulation de l'intensité des faisceaux pourraient être explorées. La radiothérapie synchrotron par mini-faisceaux [Dema 12] pourrait également être combinée à la présence d'un élément lourd dans la tumeur. Cela permettrait d'augmenter l'effet différentiel tout en protégeant l'os grâce au fractionnement spatial de la dose caractérisant cette technique et au renforcement de l'effet photoélectrique localement dans la tumeur.

Finalement, dans le but de produire des dosimétries plus précises en SSRT, quelques améliorations techniques pourraient être apportées au niveau de la station de planification de traitement (TPS) ISOgray[®], adapté à la SSRT :

- Nous avons vu que les différences de concentrations d'iode sont en moyenne inférieures à 0.5 mg/mL . Les pas de segmentation des matériaux iodés pourraient donc être affinés à raison de 0.5 mg/mL plutôt que des pas de 1 mg/mL comme c'est le cas actuellement.
- À 80 keV , énergie utilisée en SSRT, les coefficients d'atténuation de l'os sont très variables selon la densité de ce matériau. Il a été montré que des erreurs allant jusqu'à plusieurs centaines de % peuvent avoir lieu si on néglige la composition (en calcium et phosphore) de l'os dans la gamme d'énergie de kilo-électron-volts [Zhou 09]. La version actuelle du TPS considère une densité constante pour l'os du crâne. Une façon d'améliorer les calculs serait de segmenter l'os du crâne selon sa densité réelle dans chaque voxel.

Annexes

Annexe A

Article : Absolute perfusion
measurements and associated iodinated
contrast agent time course in brain
metastasis : a study for
contrast-enhanced radiotherapy

ORIGINAL ARTICLE

Absolute perfusion measurements and associated iodinated contrast agent time course in brain metastasis: a study for contrast-enhanced radiotherapy

Layal Obeid^{1,2,4}, Pierre Deman^{1,2,4}, Alexandre Tessier³, Jacques Balosso^{1,2,3}, François Estève^{1,2,3} and Jean- François Adam^{1,2,3}

Contrast-enhanced radiotherapy is an innovative treatment that combines the selective accumulation of heavy elements in tumors with stereotactic irradiations using medium energy X-rays. The radiation dose enhancement depends on the absolute amount of iodine reached in the tumor and its time course. Quantitative, postinfusion iodine biodistribution and associated brain perfusion parameters were studied in human brain metastasis as key parameters for treatment feasibility and quality. Twelve patients received an intravenous bolus of iodinated contrast agent (CA) (40 mL, 4 mL/s), followed by a steady-state infusion (160 mL, 0.5 mL/s) to ensure stable intratumoral amounts of iodine during the treatment. Absolute iodine concentrations and quantitative perfusion maps were derived from 40 multislice dynamic computed tomography (CT) images of the brain. The postinfusion mean intratumoral iodine concentration (over 30 minutes) reached 1.94 ± 0.12 mg/mL. Reasonable correlations were obtained between these concentrations and the permeability surface area product and the cerebral blood volume. To our knowledge, this is the first quantitative study of CA biodistribution versus time in brain metastasis. The study shows that suitable and stable amounts of iodine can be reached for contrast-enhanced radiotherapy. Moreover, the associated perfusion measurements provide useful information for the patient recruitment and management processes.

Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism (2014) **0**, 000–000. doi:10.1038/jcbfm.2013.239

Keywords: brain metastasis; brain perfusion; contrast agents; computed tomography; stereotactic radiation therapy

INTRODUCTION

Tumor iodine uptake is routinely handled in clinics guiding the neurosurgical biopsy or the primary brain tumor histopathology diagnosis. It also contributes to the extension work-up of an already known cancer by assessing brain metastasis onset. Little is known about the absolute concentration time course since most of its clinical use only requires qualitative contrast imaging analysis (except for brain perfusion studies).

In this paper, we investigated the quantitative, iodine biodistribution time course in human brain metastasis to develop a new radiation therapy method based on the enhanced dose delivery when a tumor accumulates iodinated contrast agent (CA). We also assessed how the heavy element tumor uptake (mean concentration) correlates with tumor perfusion parameters.

The tumor iodine concentration time course determines the effectiveness of the contrast-enhanced radiotherapy. This is a treatment that combines the selective accumulation of heavy elements in tumors with stereotactic irradiations using medium energy X-rays. Synchrotron Stereotactic Radiation Therapy (SSRT) is a state-of-the-art radiotherapy technique, whereby irradiations are performed using monochromatic medium energy X-rays.^{1–7} Contrast-enhanced radiotherapy is of particular interest for brain tumors where a selective CA accumulation occurs after a systemic infusion due to the locally impaired blood–brain barrier (BBB).⁸ An increased differential effect is obtained when irradiating tumors

previously loaded with high atomic number CAs, as a consequence from locally increased energy deposition due to the rise of the photoelectric effect cross section on heavy atoms irradiated with low-to-medium energy X-rays.^{9,10} This differential effect is the basis of the tighter dose distribution gradients compared with conventional radiotherapy treatments.^{5,7}

Synchrotron radiation X-rays produced at the ESRF (European Synchrotron Radiation Facility) medical beamline are used to perform this treatment,^{11,12} since the X-ray beam is nearly parallel with high flux, which allows selecting intense tunable monochromatic beams (25 to 100 keV energy range) with a dose rate of around 1 Gy/min at 2-cm depth in water. Solberg *et al.*¹¹ suggested that the use of a monoenergetic beam would result in improved dose distributions. Mesa *et al.*¹² performed Monte Carlo simulations and have shown that, besides the iodine concentration, the dose distributions are heavily dependent on the external beam spectrum and could be significantly improved with optimization of this parameter. First, the optimum beam energy can be selected for radiation therapy with a compromise between maximum dose enhancement effects on the heavy element and the bone sparing effect. Another advantage of a monochromatic X-ray beam in medium energy radiotherapy is the absence of the beam hardening effect, leading to a more homogeneous dose distribution in the tumor. Synchrotron radiation is ideal for this kind of treatment because the flux of monochromatic beams remains

¹INSERM, U836, Grenoble-Institut des Neurosciences, Equipe 6, Grenoble Cedex 9, France; ²Université Joseph Fourier, Grenoble Cedex 9, France and ³Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Grenoble Cedex, France. Correspondence: Dr J-F Adam, ESRF-ID17, 6, Rue Jules Horowitz, 38043 Grenoble, France. E-mail: adam@esrf.fr

This work was funded by the Grenoble University Hospital (clinical investigations department and radiation therapy department). LO and PD were supported by French ministry of research PhD grants.

⁴These authors contributed equally to this work.

Received 19 July 2013; revised 11 November 2013; accepted 11 December 2013

high enough for medical applications. However, the limited availability of these X-ray sources restricts their application to well-defined clinical trials, on a small cohort of patients, as proof of principle, feasibility, and interest.

Iodine-enhanced SSRT clinical trials (phase I/II) using intravenous iodinated CA infusions are currently taking place at the ESRF. The targets in this trial are brain metastasis, regardless of the primary cancer type.

The main issue in SSRT efficiency is the iodine concentration reached in the tumor since the dose enhancement is directly related to the CA biodistribution: 1 mg/mL of iodine results in a 10% radiation dose enhancement.¹⁰ The iodine concentration must remain high and stable throughout the irradiation time.¹³ A detailed study of the quantitative iodine time course in brain tumors is a prerequisite for this type of clinical trial. To our knowledge, only Mello *et al*¹⁴ have estimated iodine concentrations in two patients bearing gliomas (3 to 4 mg/mL after having injected 40 to 70 g of iodine). Therefore, further research needs to be conducted on CA uptake in brain metastasis.

The purpose of this work is to perform quantitative iodine biodistribution studies in human brain metastasis after iodinated CA systemic infusions. Iodine concentrations, homogeneity, and variability over time were evaluated for 12 patients. The correlation of postinfusion mean iodine concentration over 30 minutes with the usual contrast-enhanced brain perfusion parameters was obtained with the dynamic enhanced computed tomography (CT)-perfusion technique.^{15–17}

MATERIALS AND METHODS

Patient Recruitment

Twelve patients were recruited over 1 year by two radiation oncologists (with 4 and 24 years experience). The recruitment in this prospective study was based only on the metastasis size and location (diameter inferior to 3 cm, supratentorial region). These two parameters are the most relevant parameters for the associated radiotherapy clinical trial. The primary cancer type (lung, melanoma, breast, colon, kidney, and bladder) is

recorded for informative purpose only (Table 1). The procedures followed in the present study were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation: the regional ethical committee designed by the French ministry of health approved our protocol before any patient recruitment (comité de protection des personnes sud est V, CS10217, Grenoble cedex 9, France). Each recruited patient signed an informed consent form before inclusion in the present study.

Imaging and Infusion Protocols

The imaging protocol was performed on a 16-slice CT scanner (LightSpeed, RT;¹⁶ GE Healthcare Technologies, Waukesha, WI, USA). A patient-specific thermo-formed mask was manufactured for each patient and attached to a stereotactic radiotherapy frame (Brainlab, Feldkirchen, Germany) on the CT scanner table. Two remote controlled injectors (CT Exprés 3D; Swiss Medical Care, Lausanne, Switzerland and Volumat Agilia; Fresenius Kabi, Brezins, France) were used for intravenous (antecubital area) iodinated CA injections (Iomeron 400; Bracco, Milano, Italy). The following imaging and associated infusion protocols were performed (Figure 1):

- (1) Unenhanced volumetric CT scan (120 kV_p, 376 mAs): helical mode (pitch = 0.562), around 80 slices (whole brain), 2.5-mm slice thickness, 50-cm scan field of view (large) and 512 × 512 pixel matrix size.
- (2) Computed tomography-perfusion scan (80 kV_p, 125 mAs): dynamic axial mode, 4 contiguous 5-mm-thick slices per tube rotation (1 second), 25-cm scan field of view (head) and 512 × 512 pixel matrix size. The acquisitions were performed over 3 minutes (to compute perfusion measurements), according to the following time scale (Figure 1): 30 scans, every 2 seconds; followed by 2 scans at 2 and 3 minutes from the beginning. The first unenhanced images serve as an initial baseline. A bolus of CA (40 mL at 4 mL/s) was injected 3 seconds after the beginning of the first scan.
- (3) Iodine infusion follow-up procedure (80 kV_p, 125 mAs): dynamic axial mode, 4 contiguous 5-mm-thick slices per tube rotation (1 second), 25-cm scan field of view (head) and 512 × 512 pixel matrix size. The acquisitions were performed over 30 minutes (Figure 1), which corresponds to the maximum time required to perform the SSRT treatment. This infusion (referred to as second infusion) is intended to maintain high and stable iodine concentrations in the metastasis

Table 1. Metastasis data and measured iodine concentrations

Patient #	Tumor primary type	Tumor volume (cm ³)	Tumor mean radius (cm)	Mean iodine concentration in tumor volume (mg/mL)	Maximum iodine concentration in tumor (mg/mL)
1	Lung well-differentiated adenocarcinoma	14.1	1.5	2.14 ± 0.45	3.04 ± 1.12
2	Dorsal skin malignant melanoma	11.17	1.39	1.76 ± 0.36	2.36 ± 0.85
3	Lung right superior lobe undifferentiated large cells carcinoma	1.58	0.72	2.17 ± 0.37	3.28 ± 0.87
4	Lung right superior lobe undifferentiated large cells carcinoma	2.43	0.84	0.74 ± 0.30	0.93 ± 0.67
5	Lung right superior lobe squamous cells carcinoma	13.63	1.48	1.32 ± 0.34	1.25 ± 0.69
5'	Lung right superior lobe squamous cells carcinoma	8.84	1.28	1.10 ± 0.43	1.19 ± 1.07
6	Bladder urothelial carcinoma with large cells and giant sarcomatoid cells	6.74	1.17	1.14 ± 0.33	1.59 ± 0.59
6'	Bladder urothelial carcinoma with large cells and giant sarcomatoid cells	3.71	0.96	1.64 ± 0.35	2.07 ± 0.49
7	Lung superior right lobe adenocarcinoma, TTF-1	8.66	1.27	2.43 ± 0.45	2.89 ± 1.12
7'	Lung superior right lobe adenocarcinoma, TTF-1	0.58	0.52	1.14 ± 0.53	2.73 ± 0.64
8	Breast invasive duct differentiated carcinoma	43.51	2.18	2.82 ± 0.58	3.67 ± 0.94
9	Lung superior right lobe poorly differentiated with large cells carcinoma	10.46	1.36	3.57 ± 0.50	4.15 ± 1.31
10	Lung middle right lobe adenocarcinoma	4.17	1	1.34 ± 0.54	2.10 ± 1.21
11	Cervical skin malignant melanoma	1.45	0.7	2.84 ± 0.56	3.42 ± 1.33
11'	Cervical skin malignant melanoma	0.56	0.51	1.99 ± 0.52	2.45 ± 1.12
12	Renal	4.37	1.01	2.82 ± 0.70	4.28 ± 1.11
	Mean ± s.d.	8.5	1.12	1.94 ± 0.12	2.59 ± 0.25

TTF-1, thyroid transcription factor 1. Summary of primary tumor characteristics and iodine concentrations (average and maximum) reached in the whole volume of metastasis for all recruited patients. The prime symbol is used when a patient has two metastasis in the studied field of view.

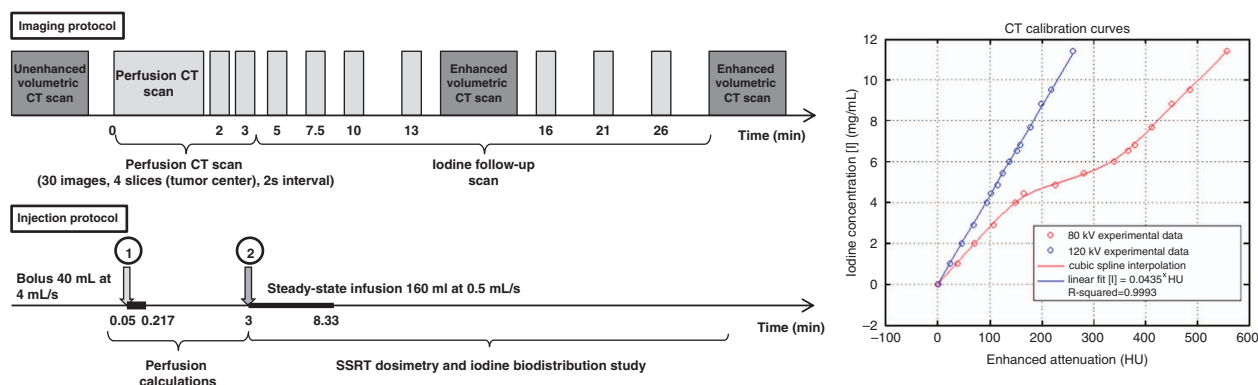


Figure 1. Imaging and infusion protocols and associated computed tomography (CT) calibration curves. Two infusions were performed: one bolus for perfusion measurements (40 mL at 4 mL/s) and one steady state for iodine biodistribution studies (160 mL at 0.5 mL/s). Volumetric scan (120 kV_p, 375 mA, pitch = 0.562, 2.5 mm thickness). Axial dynamic scan: slices centered on the tumor center for iodine time curves follow-up (80 kV_p, 125 mA, 5 mm thickness). The enhanced attenuations (HU) versus iodine concentrations curves are represented on the right of the figure. The iodine concentrations rank from 0 to 12 mg/mL measured in a phantom at 80 and 120 kV_p tube voltages. A cubic spline interpolation (at 80 kV_p) and a linear fit (120 kV_p) were used to retrieve intermediate concentrations. HU, Hounsfield units.

during the whole irradiation time. The infusion (160 mL of CA at 0.5 mL/s) started 3 minutes after the bolus injection (see 2). Images were acquired 2, 4.5, 7, 10, 13, 18, and 23 minutes after the beginning of the second infusion.

- (4) Two enhanced volumetric CT scans were performed for dosimetry purposes, 15 and 30 minutes after the beginning of the imaging protocol. The acquisition parameters were identical as the ones described in paragraph (1).

None of the 12 patients encountered an allergic reaction to iodine or nephrotoxicity with no observable effects on the serum creatinine and a renal clearance to creatinine always greater than 60 mL/min.

Radiation Dose to Patients

The total radiation dose received by each patient was evaluated by measuring the Computed Tomography Dose Index (CTDI).¹⁸ A 290-mGy volume-weighted CTDI_{vol} was measured for the three helical scans. The weighted CTDI_w reached 230 mGy for the 39 axial acquisitions (iodine follow-up). The CTDI_{vol} differs from the CTDI_w by taking into account the helical scan's pitch. The total dose length product was equal to 5,000 mGy cm. The radiation dose to patient from CT scan is high when compared with single volumetric CT scans usually performed for dosimetry purposes. However, the total dose (0.55 Gy) related to the imaging procedure is small when compared with the full radiotherapy treatment, which is anyway performed on the patients (3 times 11 Gy for the stereotactic treatment and 10 times 3 Gy for the whole brain radiotherapy).

Computed Tomography Calibration

To retrieve quantitative iodine biodistribution from the images, Hounsfield units (HU) had to be converted into absolute iodine concentrations. Two calibration data sets (HU versus iodine concentration; Figure 1) were derived at 120 kV_p (volumetric scans) and at 80 kV_p (axial scans) using a 16.5-cm diameter Lucite phantom¹⁹ filled with 15 different iodine concentrations ranging from 0.5 to 12 mg/mL (Figure 1). The CT scanner must be calibrated in terms of iodine concentrations for the two voltages used in this study: at 120 kV_p for the low noise 3D dosimetric scans and at 80 kV_p for the low dose follow-up scans. Although a linear dependence between iodine concentrations and HU has been reported,²⁰ an unexpected but reproducible nonlinearity (three independent measurement campaigns) was obtained on the 80-kV_p calibration curve for the range of (150 to 350) HU. A linear fit was used to convert HU into iodine concentrations (mg/mL) at 120 kV_p, whereas a smoothing spline curve was used at 80 kV_p for the same purpose (Figure 1).

The noise (CT number standard deviation measured in an 8-cm diameter homogenous region of interest (ROI)¹⁹) reached 5 HU at 120 kV_p and 25 HU at 80 kV_p. This leads to an uncertainty on the iodine concentration measurement lower than 0.5 mg/mL.

Perfusion Measurements

Perfusion maps were generated using the clinical CT-perfusion software (CTperf4; GE Healthcare Technologies, Buc, France). The calculation is performed on the contrast-enhanced images (Figure 2A) and is based on the adiabatic approximation of the Johnson and Wilson model,^{15–17,20} which is particularly relevant when the BBB is disrupted.²⁰

The adiabatic approximation of the Johnson and Wilson model²⁰ requires that the value in each pixel of the images to be directly proportional to the iodine concentration, and that the scaling factor should be independent from the concentration. The images were thus first converted into absolute iodine concentrations using the calibration curves described above.

Quantitative parametric maps were obtained for cerebral blood flow (CBF) (mL/min per 100 g), cerebral blood volume (CBV) (mL/100 g), mean transit time (MTT) (seconds), permeability surface (PS) area product (mL/min per 100 g), and extraction efficiency (*E*)²⁰ with

$$E = 1 - e^{-\frac{PS}{CBF}} \quad (1)$$

Free-hand ROIs were drawn on an average CA concentration map (Figure 2B) on each of the four slices, the metastasis, the contralateral white and gray matter (GM). Another ROI encompassing the whole tumor seen on the four slices was also drawn. The metastasis necrotic parts were excluded from the ROIs.

These ROIs were reported on each iodine biodistribution map and on each perfusion map to compute the average iodine concentrations, the perfusion values and a recalculated MTT (MTT = CBV/CBF, to be compared with the MTT calculated directly with CTperf4).

Steady-State Data Analysis

The quantitative iodine concentration reached after the second injection was measured at each time point in each ROI described above.

The iodine concentration decay after the second infusion was modeled with a monoexponential function (considering a simple compartmental case) for each patient to deduce the predicted concentration at the end of the protocol and compare it with the measured concentration obtained from the last enhanced CT volumetric scan at 120 kV_p.

For a given patient, the overall average iodine concentration refers to the concentration averaged in the entire metastasis (four slices) over all the images acquired after the end of the second infusion (~320 seconds).

Statistics

Statistical analyses were performed using the R software program.²¹ An unpaired two-tailed *t*-test was used to compare perfusion parameters between the tumor and the GM.

A paired two-tailed *t*-test was used to test the difference between the measured concentration and the predicted concentration using the monoexponential model.

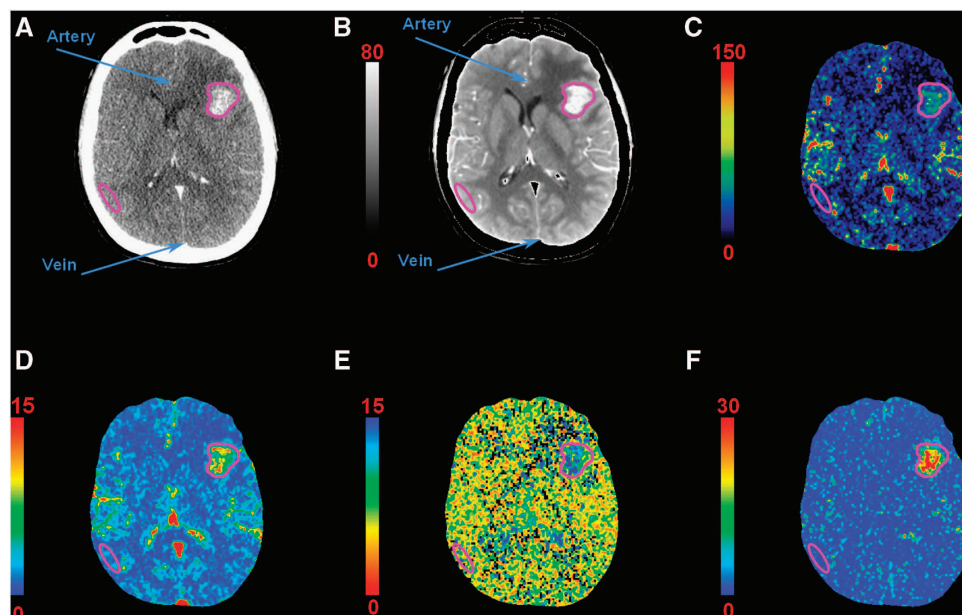


Figure 2. Computed tomography (CT)-perfusion maps of a patient with a single metastasis in the left hemisphere: (A) contrast-enhanced CT, (B) temporal averaged iodine concentration image (ΔHU), (C) cerebral blood flow (CBF) map (mL/min per 100 g), (D) cerebral blood volume (CBV) map (mL/100 g), (E) mean transit time (MTT) map (seconds), (F) permeability surface (PS) area product map (mL/min per 100 g). Regions of interest (ROIs) are drawn in the artery, vein, metastasis, and gray matter (GM) for perfusion measurements. Each pixel of a given map is expressed in the corresponding perfusion parameter unit. HU, Hounsfield units.

A Pearson–Bravais correlation test was performed between iodine concentrations reached in the metastasis and GM and the hemodynamic parameters measured in the same ROIs.

An asymptotic monoexponential fit (equation similar to the Patlak model²²) was used to model the concentrations versus perfusion parameters data. This fit is based on the lowest sum of squared absolute error method.²³

$$[I](\text{mg/mL}) = a \times (1 - e^{-(b \times y)}) \quad (2)$$

where $[I]$ is the iodine concentration in (mg/mL) and y is one of the six perfusion parameters with the same physical units as the perfusion parameter.

RESULTS

Iodine Biodistribution and Time Course

Figure 3 is a plot of iodine concentrations versus time in the various ROIs. The first peak on the bolus curve corresponds to the first pass of the CA and the second peak reflects the recirculation phenomena (Figure 3A). The iodine concentration curves for the second infusion are shown in Figure 3B. This example is representative of the iodine time course observed for each patient, in the major structure of interest for the stereotactic radiotherapy treatments (metastasis, vascular structures, and healthy brain tissue).

The mean (over time) and maximum (among all times) iodine concentrations reached in the entire metastasis volume (four slices) after the steady-state infusion are summarized in Table 1. No significant correlation was observed between the metastasis volume and the iodine concentrations reached after the steady-state infusion ($r = 0.4$).

The iodine amount reached in the metastasis at the end of the second infusion remained quite stable during 20 minutes with a $\pm 10\%$ maximum deviation from the average. The concentrations reached an average of 1.94 ± 0.12 mg/mL.

The time course study shows that the tumoral iodine concentration decreased following a monoexponential model with a relatively long time constant (Figure 3B). The predicted concentrations using this monoexponential model were compared with the concentrations measured on the last 120 kV_p enhanced volumetric CT scan (Table 2). There was no significant difference between the predicted and measured concentrations ($P > 0.05$). These results suggest that the monoexponential model could be a reliable approximation to retrieve concentrations from missing data points. This result also shows that a stable amount of iodine can remain in the target during the treatment time (~ 30 minutes). For each patient, the iodine concentration stayed within a ± 0.5 mg/mL absolute difference ($\pm 20\%$ relative difference) when compared with the concentration measured on the dosimetric scan, 15 minutes after the steady-state injection. This maximum deviation (0.5 mg/mL) leads to a maximum 5% error on the dose in an SSRT treatment, which remains in the radiotherapy standards.

Perfusion Measurements

An example of perfusion maps is shown in Figure 2. The corresponding average parameters in metastasis and GM (over four slices and all patients) are listed in Table 3. Perfusion parameters were significantly increased in the metastasis when compared with the GM ($P < 0.05$).

Correlation between Iodine Biodistribution and Perfusion Measurements

The correlation coefficients between iodine concentrations reached at the end of the second infusion (in the metastasis and the GM) and the hemodynamic parameters are summarized in Table 3. Reasonable correlations were observed for the PS product ($r = 0.67$) and the CBV ($r = 0.63$).

The relevance of using an asymptotic monoexponential model (Equation 2) to link the iodine concentration reached after the

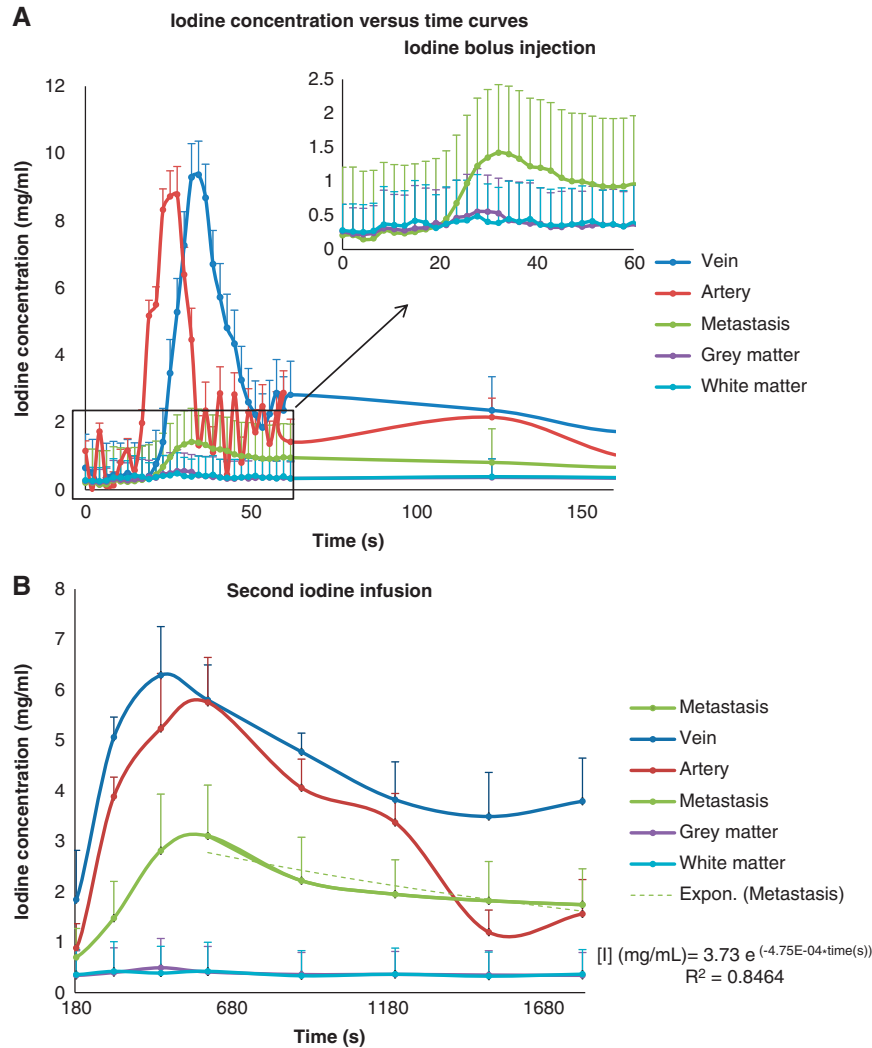


Figure 3. An example of iodine concentration versus time in artery (before partial volume correction), vein, metastasis, gray (GM) and white matters. **(A)** Bolus infusion and **(B)** steady-state follow-up: the decay after the second infusion is fitted with a monoexponential (dashed green curve).

slow infusion to CBV and PS was also tested (Figure 4). This modeling could help in predicting iodine concentrations for a given patient, based on a single CT-perfusion study. Such a model could lead to easier recruitment for SSRT treatments, by performing only the perfusion CT scan. The benefits would be a shorter imaging procedure (5 minutes versus 40 minutes), reduced radiation doses, and a lower amount of CA injected to the patient.

DISCUSSION

The aim of this clinical study was to evaluate the iodine biodistribution and associated time course in human brain metastasis after dedicated infusion protocols. The study also attempted to determine whether the iodine concentration reached after the infusion protocol could be correlated with brain perfusion parameters. The benefits of dose enhancement in SSRT rely on high and stable iodine concentrations in the metastasis over the irradiation time.¹⁰ This step was essential to evaluate SSRT treatments reliability for clinical trials.

Only a few studies mentioned iodine concentrations in human tumors after a systemic injection. Mello *et al*¹⁴ have reported tumoral values (one slice) reached in two patients bearing gliomas

after an intravenous CA injection: 2.7 mg/mL (40 g/70 kg) and 4 mg/mL (70 g/70 kg). In our study, the iodine concentrations were evaluated in 12 patients who received 80 g/70 kg of iodine by biphasic injection. The mean concentrations measured in this study are in good agreement with those presented by Mello *et al*. No correlation was noticed between the metastasis volume and the iodine concentrations reached. Therefore, the metastasis volume parameter does not limit our inclusion criteria, provided that the metastasis is small enough to be treated by stereotactic radiotherapy (diameter < 3 cm).

Norman *et al*¹³ observed a decrease in glioma enhancements lower than 20% over the first hour after the intravenous CA injection (12 patients). In the present study, a $\pm 10\%$ average deviation from the mean concentration (1.94 ± 0.12 mg/mL) was observed over 20 minutes (12 patients, 16 metastasis). Seven out of twelve patients would have been included in the SSRT trial as an average of 1.5 to 2 mg/mL in the metastasis is required. Since 1 mg/mL of iodine produces a 10% dose enhancement factor for SSRT,¹⁰ the averaged dose enhancement factor would be 15% to 20%, which is beneficial for patients when compared with conventional treatments. The associated dose uncertainty due to concentration variations over time would remain in the radiotherapy

standards ($\pm 5\%$ at maximum if a 0.5 mg/mL absolute deviation from the average value is observed). We have shown in this time course study that a sufficient amount of contrast can be achieved in brain metastasis and may not vary appreciably with time during the irradiation procedure. The dose distribution will not vary by $> 5\%$ when compared with the calculated dose.

A clinical treatment plan with eight beams was published by Edouard *et al.*¹⁰ However, the CT data were changed to simulate a 10-mg/mL iodine uptake in the target. The current study shows that these concentrations are not realistic. Higher iodine concentrations were expected because the range of the concentrations reported in previous Monte-Carlo studies was between 5 and 20 mg/mL.^{5,11,12} No clinical studies have supported these assumptions and many metastasis are known to provide a lighter contrast uptake when compared with primary brain tumors.²⁴ The same type of treatment plan was realized in this study on patient-specific data corresponding to a representative case. For this treatment, eight conformal beams were simulated. The average

dose enhancement at the isocenter due to iodine was $14.6 \pm 2.2\%$, when compared with the treatment without iodine. The average dose enhancement was $17.5 \pm 2.3\%$ on average in the whole iodine uptake region (target), when compared with the treatment

Table 2. Iodine concentrations at the end of the protocol

Patient #	Experimental concentration (mg/mL)	Predicted concentration (monoexponential model) (mg/mL)	Error (mg/mL)
1	1.74 \pm 0.74	1.91 \pm 4.59	0.17
2	1.35 \pm 0.76	1.43 \pm 5.04	0.08
4	0.69 \pm 0.61	0.75 \pm 1.47	0.06
5	1.04 \pm 0.92	1.06 \pm 2.67	0.02
5'	1.37 \pm 0.63	1.42 \pm 1.21	0.05
6	1.52 \pm 0.64	1.00 \pm 3.47	-0.52
6'	1.85 \pm 0.56	1.66 \pm 1.85	-0.19
7	2.39 \pm 0.86	2.30 \pm 3.26	-0.09
7'	1.00 \pm 1.05	1.01 \pm 5.40	0.02
8	3.14 \pm 1.18	3.15 \pm 1.80	0.01
9	2.95 \pm 1.03	3.38 \pm 3.57	0.43
10	1.87 \pm 1.03	1.59 \pm 1.23	-0.29
11	2.90 \pm 1.43	2.67 \pm 4.21	-0.28
11'	2.17 \pm 1.28	1.89 \pm 3.66	-0.23
12	2.54 \pm 1.05	2.59 \pm 5.97	0.04
Mean \pm s.d.	1.90 \pm 0.25	1.85 \pm 0.94	-0.05 \pm 0.23 0.16 \pm 0.15 ^a

A comparison between the calculated values using an exponential model and the experimental values obtained with the volumetric postenhancement computed tomography scan. The error is the difference between the predicted and the experimental concentration. s.d. is the standard deviation from the average. The prime symbol is used when a patient has two metastasis in the studied FOV. ^aAverage error value obtained when the absolute values of the errors are taken.

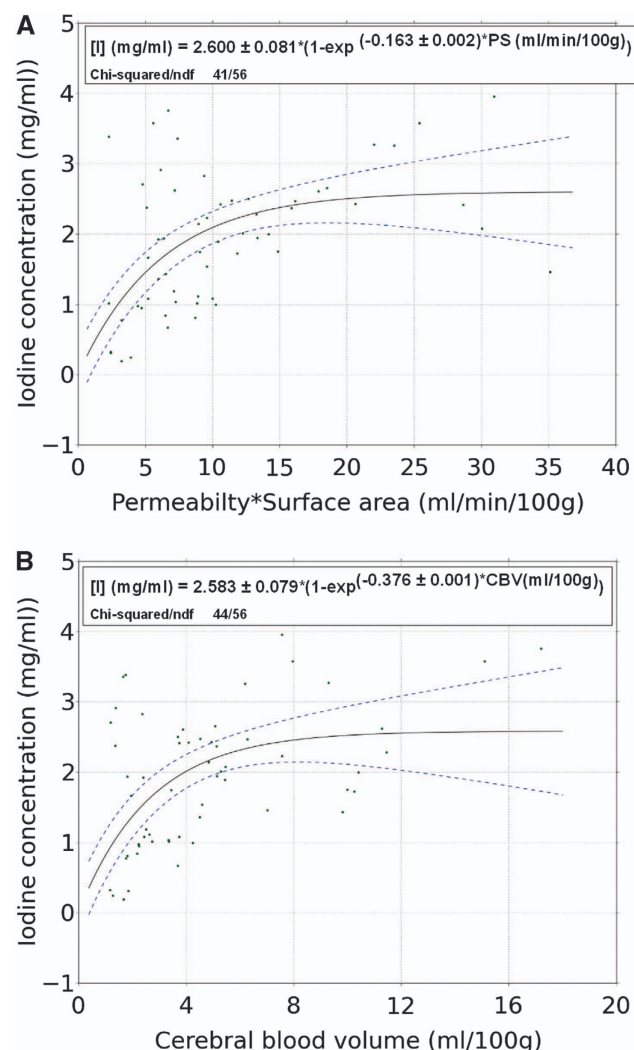


Figure 4. Asymptotic monoexponential fit of average iodine concentrations (mg/mL) versus: (A) Permeability surface (PS) (mL/min per 100 g) and (B) cerebral blood volume (CBV) (mL/100 g) in tumor and gray matter (GM). The fit parameters are detailed in a dedicated text box. Error bars are not shown for data clarity.

Table 3. Correlation between perfusion parameters and iodine concentration

	Average value \pm s.d.		Pearson's correlation coefficient	95% Confidence interval
	Tumor	GM		
CBF (mL/min per 100 g)	51.53 \pm 4.84	25.00 \pm 3.12	$r = 0.594$	$\alpha = 0.452, 0.706$
CBV (mL/100 g)	5.01 \pm 0.43	1.86 \pm 0.20	$r = 0.627$	$\alpha = 0.494, 0.732$
MTT (seconds)	7.89 \pm 0.65	6.08 \pm 0.65	$r = 0.516$	$\alpha = 0.359, 0.645$
Recalculated MTT (seconds)	5.68 \pm 1.52	4.38 \pm 1.34	$r = 0.593$	$\alpha = 0.503, 0.739$
PS (mL/min per 100 g)	11.13 \pm 1.41	2.45 \pm 0.51	$r = 0.673$	$\alpha = 0.551, 0.766$
E	0.21 \pm 0.03	0.09 \pm 0.02	$r = 0.575$	$\alpha = 0.430, 0.692$

CBF, cerebral blood flow; CBV, cerebral blood volume; MTT, mean transit time; PS, permeability surface; E, extraction efficiency; GM, gray matter. Summary of perfusion parameters (CBF, CBV, MTT, recalculated MTT, PS, and E) computed in metastasis and gray matter averaged over all patients. Correlation results between perfusion parameters and iodine concentration. r : Pearson's linear correlation coefficient and α : 95% confidence interval.

without iodine. The average tumoral concentration was 1.76 ± 0.37 mg/mL, which is consistent with the 10% dose increase per mg/mL.⁹ Gliomas could then reach higher concentrations and a better dose enhancement. The concentrations might be further increased in future studies by using BBB opening molecules such as Mannitol²⁵ or by convection enhanced delivery supplying large quantities of iodine directly in the brain.^{26,27} The average vascular concentration (arteries and veins) remains below 8 mg/mL, but is two to four times higher than the target concentration. Major vessels are thus to be avoided in the patients treatment planning and X-ray beams are placed accordingly.

Another protocol with a lower injection rate (0.25 mL/s) was initially tested on five patients (seven tumors, data not shown) to study the effect of injection rate on iodine concentrations reached in the tumor. This slower protocol was then disregarded and a faster infusion protocol was chosen for the clinical trials because it has the advantage to significantly shorten the CT procedure and the patient immobilization. Moreover, the concentrations reached in the tumor were smaller with the slower protocol (1.27 ± 0.29 mg/mL instead of 1.94 ± 0.12 mg/mL). Norman *et al*¹³ have stated that tumor enhancement is not so much related to the speed of injection but more related to the BBB permeability. Our study confirms this statement for the permeability, however, it is difficult to provide a conclusion for the injection rate since only five patients were recruited for this initial protocol.

The only report on contrast-enhanced medium energy radiotherapy clinical trial was published in the late 90s.²⁴ This trial was performed using a modified CT scanner. It is difficult to conclude positively on the outcome of the treatment since the patients were in the terminal stage of their disease. However, the survival data reported on eight patients were encouraging and ranged between 3 and 41 months after treatment. The main limitations for further investigations were the dose rate and the heating problems associated with the X-ray tube.

A phase I/II clinical trial was designed at the ESRF, according to the one performed by Rose *et al*. The primary objective of this phase I/II trial was to demonstrate the technical feasibility and the safety of the treatment, not to assess the outcome of the treatment. The study described in the present paper was the preliminary mandatory phase, aimed at studying the iodine time course and justifying the clinical feasibility of iodine-enhanced SSRT. The dynamic CT protocol described in this study is at the core of the recruitment process. The iodine time course was carefully studied in terms of quantity and stability. If enough voxels in the metastasis have an average iodine concentration of > 2 mg/mL (i.e., the whole target has an average concentration of higher than 1.5 mg/mL), then the patient will be recruited; provided the iodine concentration remains within ± 0.5 mg/mL absolute difference from the average concentration, within a 30-minute follow-up period.

The second part of this study was to find out whether the iodine concentrations in brain metastasis could be correlated with the usual perfusion parameters. It has been shown that iodine accumulation is related to brain perfusion and can be assessed by tracer kinetic models.²⁰ Initially, a correlation of the iodine concentrations with CBF representing the iodinated CA supply or the CBV (representing the blood pool) was expected. This hypothesis was verified for the infusion protocol used in this study.

The Johnson and Wilson model was chosen for perfusion measurements because it is the only model (available on clinical commercial softwares) able to deal with disrupted BBB cases and to provide permeability parametric maps.^{15–17} The perfusion parameter values computed in the present study were in good agreement with the ones found in the literature (CBF = 20 to 60 mL/min per 100 g, CBV = 1 to 3 mL/100 g, and MTT = 3 to 5 seconds, approximately in brain metastasis²⁰). Reasonable correlations were obtained ($r = 0.575$ to 0.675) between the iodine concentrations reached in the metastasis and the perfusion values, for

each of the perfusion parameters. These correlations could be helpful for future patient recruitment because they provide an initial estimate of the amount of CA that could be reached in the metastasis from a simple and short perfusion exam. The recalculated MTT had a better correlation coefficient with iodine concentration than the MTT processed directly with CTperf4. This difference could rely on the calculation accuracy using CT perfusion: the MTT is detected in every pixel via an impulse residue function, which can possibly be distorted by the high noise level in the CT images. The recalculated MTT is computed by dividing CBV by CBF average values and is less sensitive to noise.

In addition to the simple correlation (linear model), the relationship between the iodine concentration and the perfusion parameters using an asymptotic monoexponential model was also tested (Equation 2). This model is relevant for the CBV since the iodine concentration should increase with the blood volume and reach a plateau when CA homogeneously occupies the whole extracellular space in the voxel (the CA is not metabolized). The monoexponential model is also relevant for PS since the iodine concentration increases with PS as the capillaries permeability allows filling the extravascular space with CA. This permeability limited phase ends when the PS is high enough so that one is in a blood flow limited phase, where PS can increase but the iodine concentration remains stable at its asymptotical value. The asymptotical value (2.6 mg/mL) is on the same scale as the vascular concentration measured at the same time points (around 3.5 mg/mL on average), which is consistent with the model proposed here. More patients would be necessary to refine the relationship between perfusion parameters and the iodine concentration reached in the metastasis.

The current recruitment procedure is uncomfortable for the patient. The procedure lasts almost 2 hours: the patient is lying on the CT couch, in the stereotactic frame. Recruitment based on perfusion measurements could significantly shorten the procedure and improve the patient comfort. If the recruitment process had been based on perfusion measurements, then only 3/12 patients (25%) would have been included as false positives (threshold: 1.5 mg/mL [I]). In that case, they would have followed the whole imaging procedure. None of the patients would have been excluded by mistake. This contrast uptake versus perfusion value study is clearly useful and may help to refine the recruitment protocol by choosing perfusion parameter thresholds above which the patients could safely be included in the SSRT protocol. Therefore, the recruitment process would be significantly reduced to a simple conventional CT perfusion exam.

DISCLOSURE/CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank Jean Louis Gilet and René Philibert and the radiation oncology department staff of the University Hospital of Grenoble for the help in the patients imaging protocol. We also thank Dr Emmanuel Barbier from Team 5 of the Grenoble Neurosciences Institute for letting us using the in-house Matlab program that was further modified to analyze the CT-scan images. We warmly thank Dr Jeffrey Christopher Crosbie for English editing of the manuscript.

REFERENCES

- Adam JF, Elleaume H, Joubert A, Biston MC, Charvet AM, Balosso J *et al*. Synchrotron radiation therapy of malignant brain glioma loaded with an iodinated contrast agent: first trial on rats bearing F98 gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; **57**: 1413–1426.
- Corde S, Joubert A, Adam JF, Charvet AM, Le Bas JF, Esteve F *et al*. Synchrotron radiation-based experimental determination of the optimal energy for cell radiotoxicity enhancement following photoelectric effect on stable iodinated compounds. *Br J Cancer* 2004; **91**: 544–551.

- 3 Biston MC, Joubert A, Adam JF, Elleaume H, Bohic S, Charvet AM et al. Cure of fisher rats bearing radioresistant F98 glioma treated with cis-platinum and irradiated with monochromatic synchrotron X-rays. *Cancer Res* 2004; **64**: 2317–2323.
- 4 Joubert A, Biston MC, Boudou C, Ravanat JL, Brochard T, Charvet AM et al. Irradiation in presence of iodinated contrast agent results in radiosensitization of endothelial cells: consequences for computed tomography therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; **62**: 1486–1496.
- 5 Boudou C, Balosso J, Esteve F, Elleaume H. Monte Carlo dosimetry for synchrotron stereotactic radiotherapy of brain tumours. *Phys Med Biol* 2005; **50**: 4841–4851.
- 6 Adam JF, Biston MC, Rousseau J, Boudou C, Charvet AM, Balosso J et al. Heavy element enhanced synchrotron stereotactic radiotherapy as a promising brain tumour treatment. *Phys Med* 2008; **24**: 92–97.
- 7 Prezado Y, Fois G, Edouard M, Nemoz C, Renier M, Requardt H et al. Biological equivalent dose studies for dose escalation in the stereotactic synchrotron radiation therapy clinical trials. *Med Phys* 2009; **36**: 725–733.
- 8 Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000; **407**: 249–257.
- 9 Dawson P, Penhaligon M, Smith E, Saunders J. Synergetic cyto-toxicity of iodinated contrast agents and X-radiation. *Invest Radiol* 1988; **23**: S110–S113.
- 10 Edouard M, Broggio D, Prezado Y, Esteve F, Elleaume H, Adam JF. Treatment plans optimization for contrast-enhanced synchrotron stereotactic radiotherapy. *Med Phys* 2010; **37**: 2445–2456.
- 11 Solberg TD, Iwamoto KS, Norman A. Calculation of radiation-dose enhancement factors for dose enhancement therapy of brain-tumors. *Phys Med Biol* 1992; **37**: 439–443.
- 12 Mesa AV, Norman A, Solberg TD, Demarco JJ, Smathers JB. Dose distributions using kilovoltage x-rays and dose enhancement from iodine contrast agents. *Phys Med Biol* 1999; **44**: 1955–1968.
- 13 Norman D, Stevens EA, Wing SD, Levin V, Newton TH. Quantitative aspects of contrast enhancement in cranial computed tomography. *Radiology* 1978; **129**: 683–688.
- 14 Mello RS, Callisen H, Winter J, Kagan AR, Norman A. Radiation-dose enhancement in tumors with iodine. *Med Phys* 1983; **10**: 75–78.
- 15 Johnson JA, Wilson TA. A model for capillary exchange. *Am J Physiol* 1966; **210**: 1299–1303.
- 16 St Lawrence KS, Lee TY. An adiabatic approximation to the tissue homogeneity model for water exchange in the brain: II. Experimental validation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; **18**: 1378–1385.
- 17 St Lawrence KS, Lee TY. An adiabatic approximation to the tissue homogeneity model for water exchange in the brain: I. Theoretical derivation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; **18**: 1365–1377.
- 18 Association HP, Diagnostic Radiology Topic Group CTWPS, Staff HPA. *Measurement of the Performance Characteristics of Diagnostic X-ray Systems Used in Medicine: Measurement and Use of the Associated Performance Parameters: a Guide. The physical specification of computed tomography X-ray scanners*. Hospital Physicists' Association: London, UK, 1981.
- 19 Elleaume H, Charvet AM, Corde S, Esteve F, Le Bas JF. Performance of computed tomography for contrast agent concentration measurements with monochromatic x-ray beams: comparison of K-edge versus temporal subtraction. *Phys Med Biol* 2002; **47**: 3369–3385.
- 20 Miles K, Cuenod CA. *Multidetector Computed Tomography in Oncology: CT Perfusion Imaging*. Informa Healthcare: London, UK, 2007.
- 21 R Development Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing 2012, <http://www.r-project.org/>.
- 22 Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983; **3**: 1–7.
- 23 Phillips JR. Zunzun.com Online Curve Fitting and Surface Fitting <http://www.zunzun.com>.
- 24 Drevelegas A. *Imaging of Brain Tumors with Histological Correlations*. Springer: Berlin, Germany, 2002.
- 25 Adam JF, Biston MC, Joubert A, Charvet AA, Le Bas JF, Esteve F et al. Enhanced delivery of iodine for synchrotron stereotactic radiotherapy by means of intra-carotid injection and bloodbrain barrier disruption: quantitative iodine biodistribution studies and associated dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; **61**: 1173–1182.
- 26 Morrison PF, Laske DW, Bobo H, Oldfield EH, Dedrick RL. High-flow microinfusion—tissue penetration and pharmacodynamics. *Am J Physiol* 1994; **266**: R292–R305.
- 27 Bobo RH, Laske DW, Akbasak A, Morrison PF, Dedrick RL, Oldfield EH. Convection-enhanced delivery of macromolecules in the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; **91**: 2076–2080.

Annexe B

Modélisation de la prise de contraste d'une métastase cérébrale (graphes supplémentaires)

B.1 Ajustement des courbes de concentrations artérielles et courbes tumorales associées

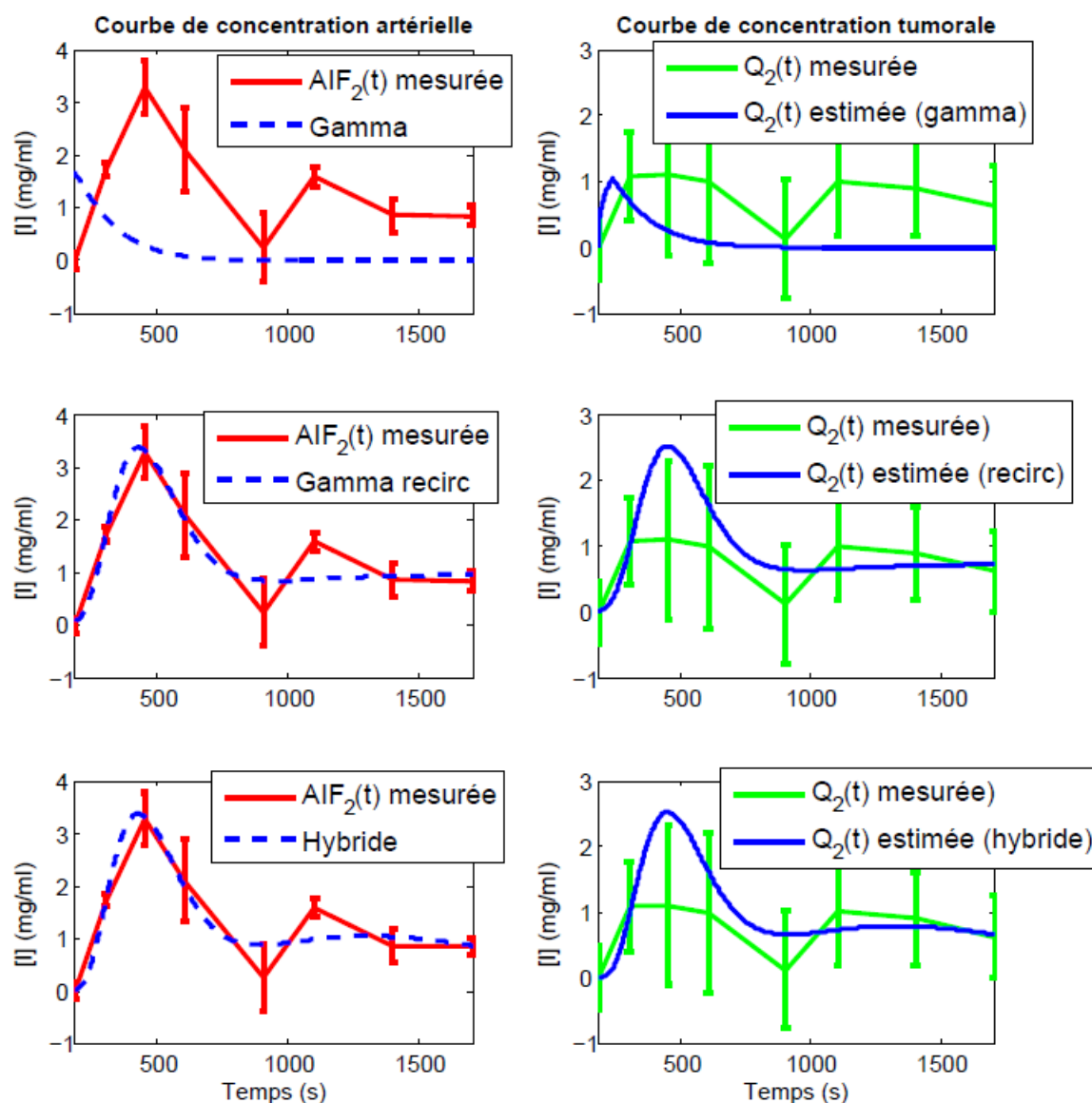


FIGURE B.1 – Patient 1, coupe 1. Colonne de gauche : comparaisons des courbes artérielles modélisées et mesurées pour les trois modèles d'ajustement testé : Gamma, Gamma avec recirculation et Hybride. Colonne de droite : comparaisons des courbes de concentrations tumorales mesurées et celles obtenues par convolution, de l'IRF avec chacune des trois fonctions artérielles modélisées.

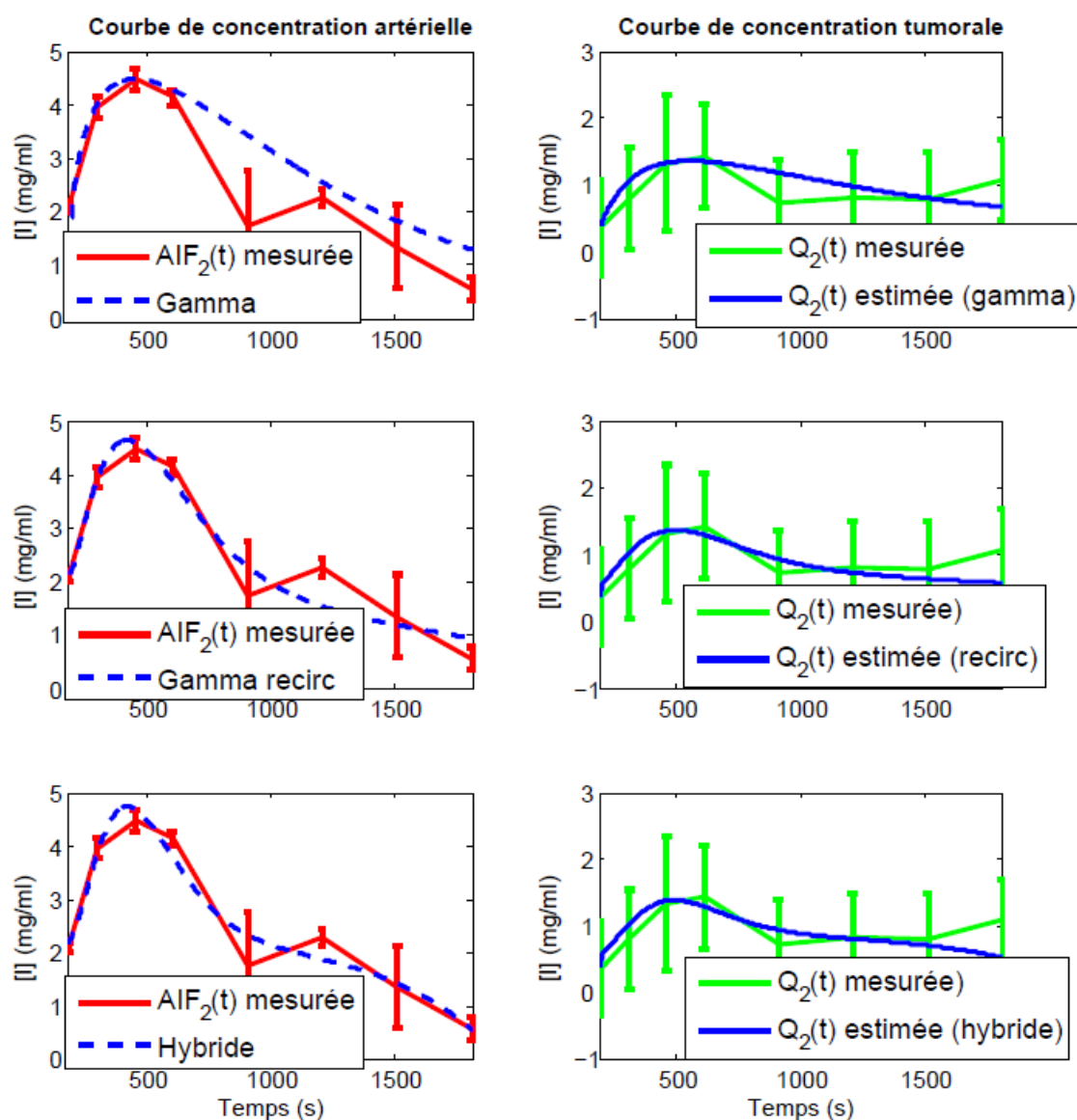


FIGURE B.2 – Patient 3, coupe 1. Colonne de gauche : comparaisons des courbes artérielles modélisées et mesurées pour les trois modèles d’ajustement testé : Gamma, Gamma avec recirculation et Hybride. Colonne de droite : comparaisons des courbes de concentrations tumorales mesurées et celles obtenues par convolution, de l’IRF avec chacune des trois fonctions artérielles modélisées.

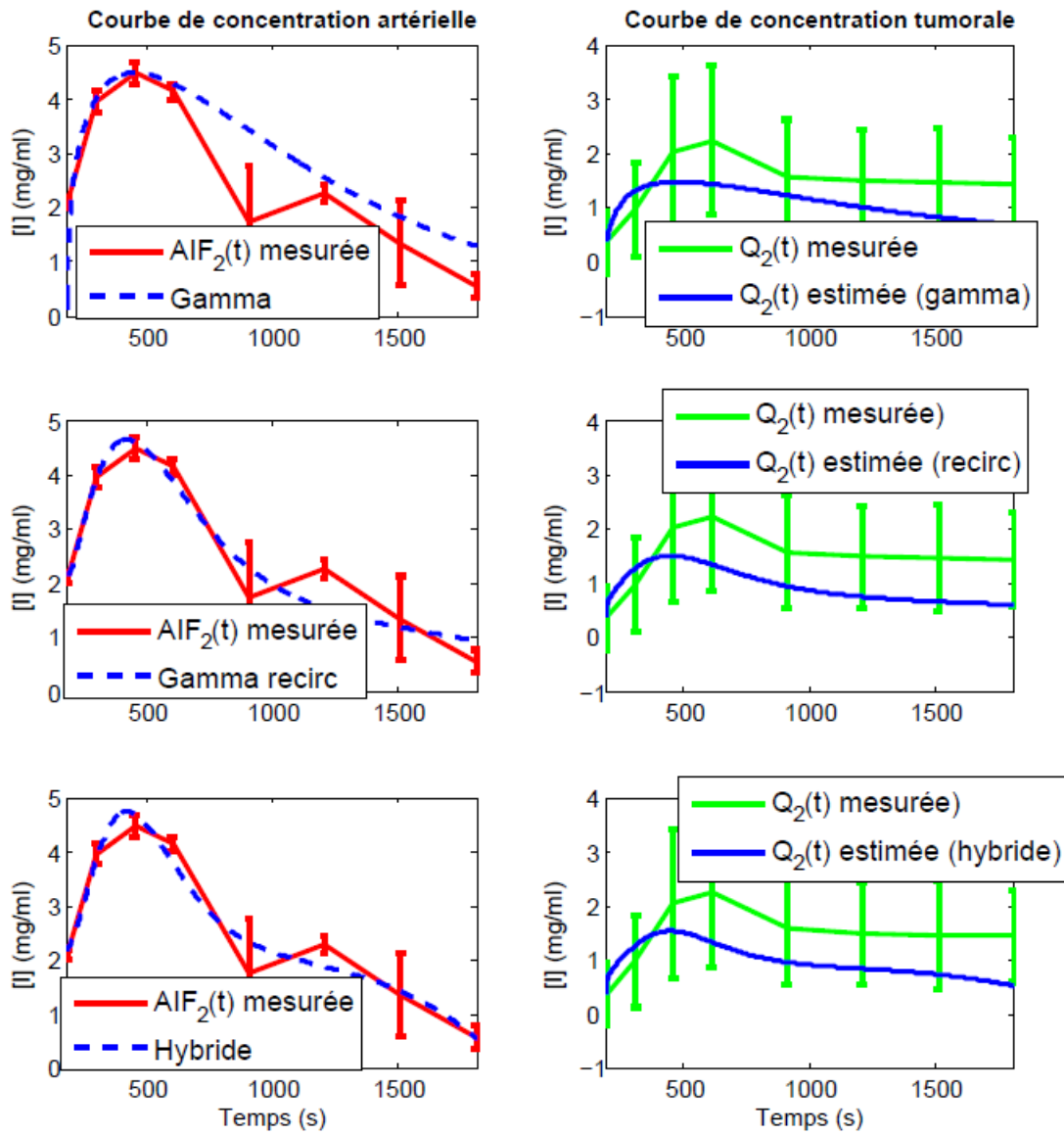


FIGURE B.3 – Patient 3, coupe 2. Colonne de gauche : comparaisons des courbes artérielles modélisées et mesurées pour les trois modèles d'ajustement testé : Gamma, Gamma avec recirculation et Hybride. Colonne de droite : comparaisons des courbes de concentrations tumorales mesurées et celles obtenues par convolution, de l'IRF avec chacune des trois fonctions artérielles modélisées.

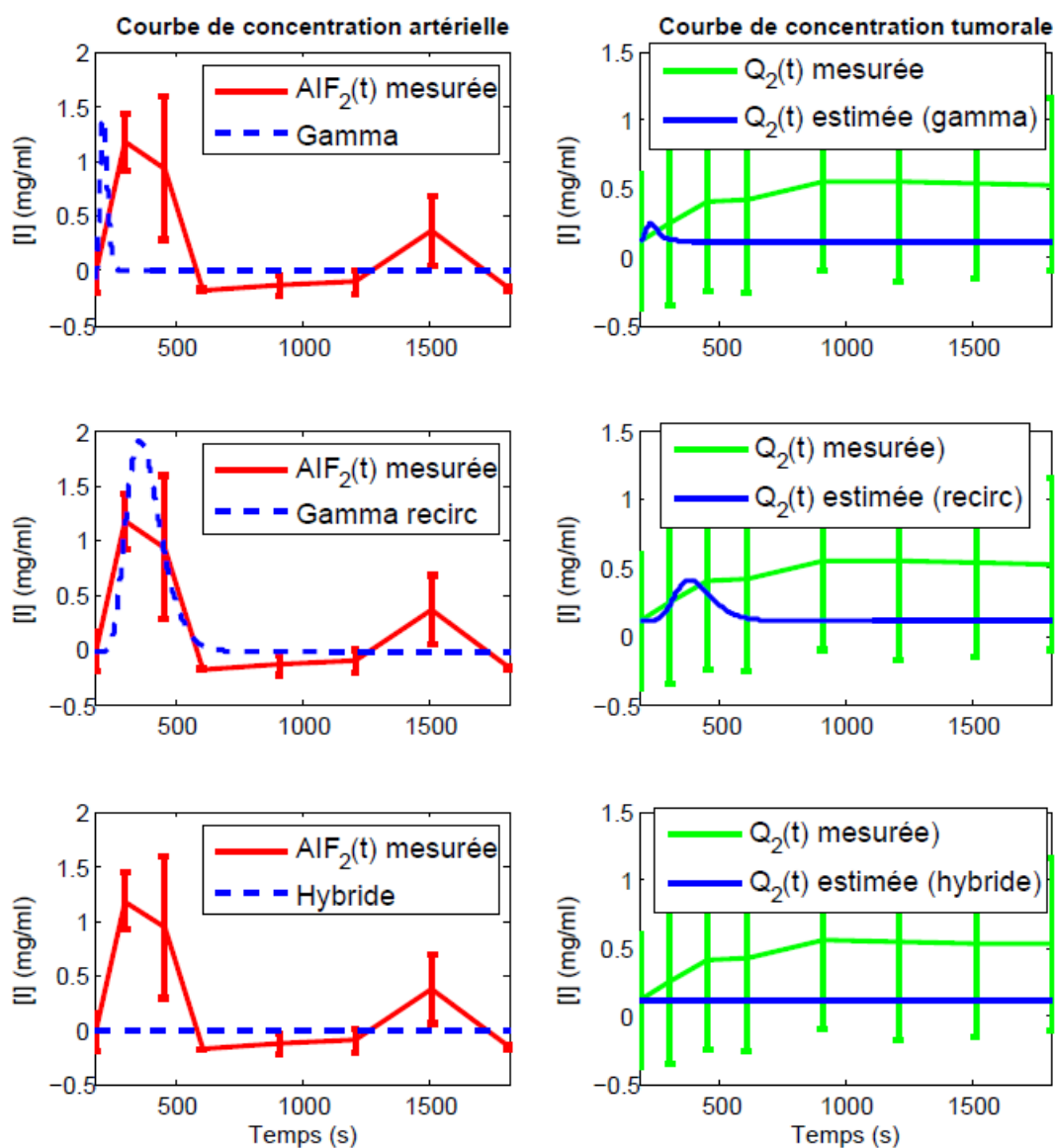


FIGURE B.4 – Patient 4, coupe 2. Colonne de gauche : comparaisons des courbes artérielles modélisées et mesurées pour les trois modèles d'ajustement testé : Gamma, Gamma avec recirculation et Hybride. Colonne de droite : comparaisons des courbes de concentrations tumorales mesurées et celles obtenues par convolution, de l'IRF avec chacune des trois fonctions artérielles modélisées.

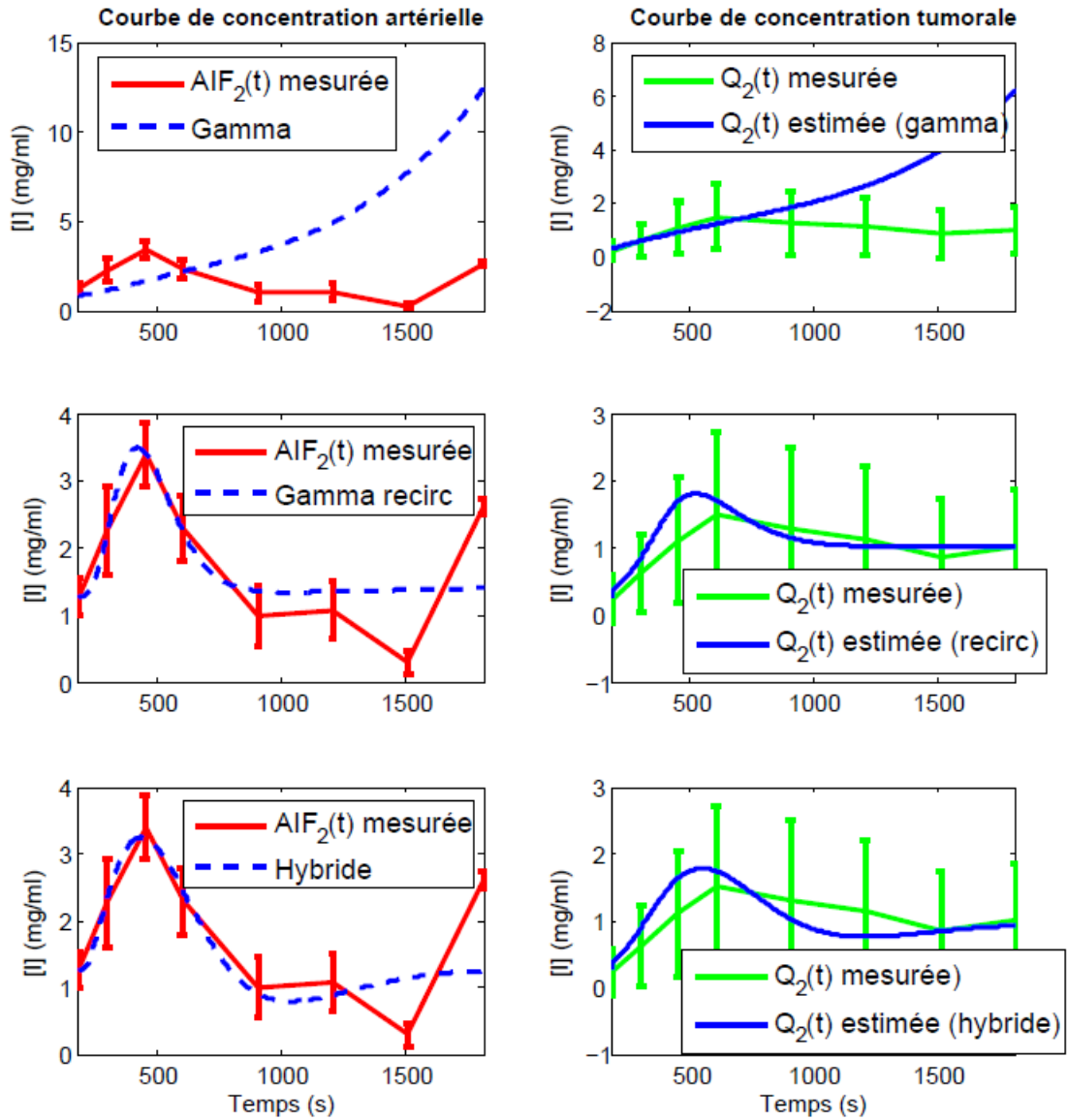


FIGURE B.5 – Patient 5, coupe 2, métastase 2. Colonne de gauche : comparaisons des courbes artérielles modélisées et mesurées pour les trois modèles d'ajustement testé : Gamma, Gamma avec recirculation et Hybride. Colonne de droite : comparaisons des courbes de concentrations tumorales mesurées et celles obtenues par convolution, de l'IRF avec chacune des trois fonctions artérielles modélisées.

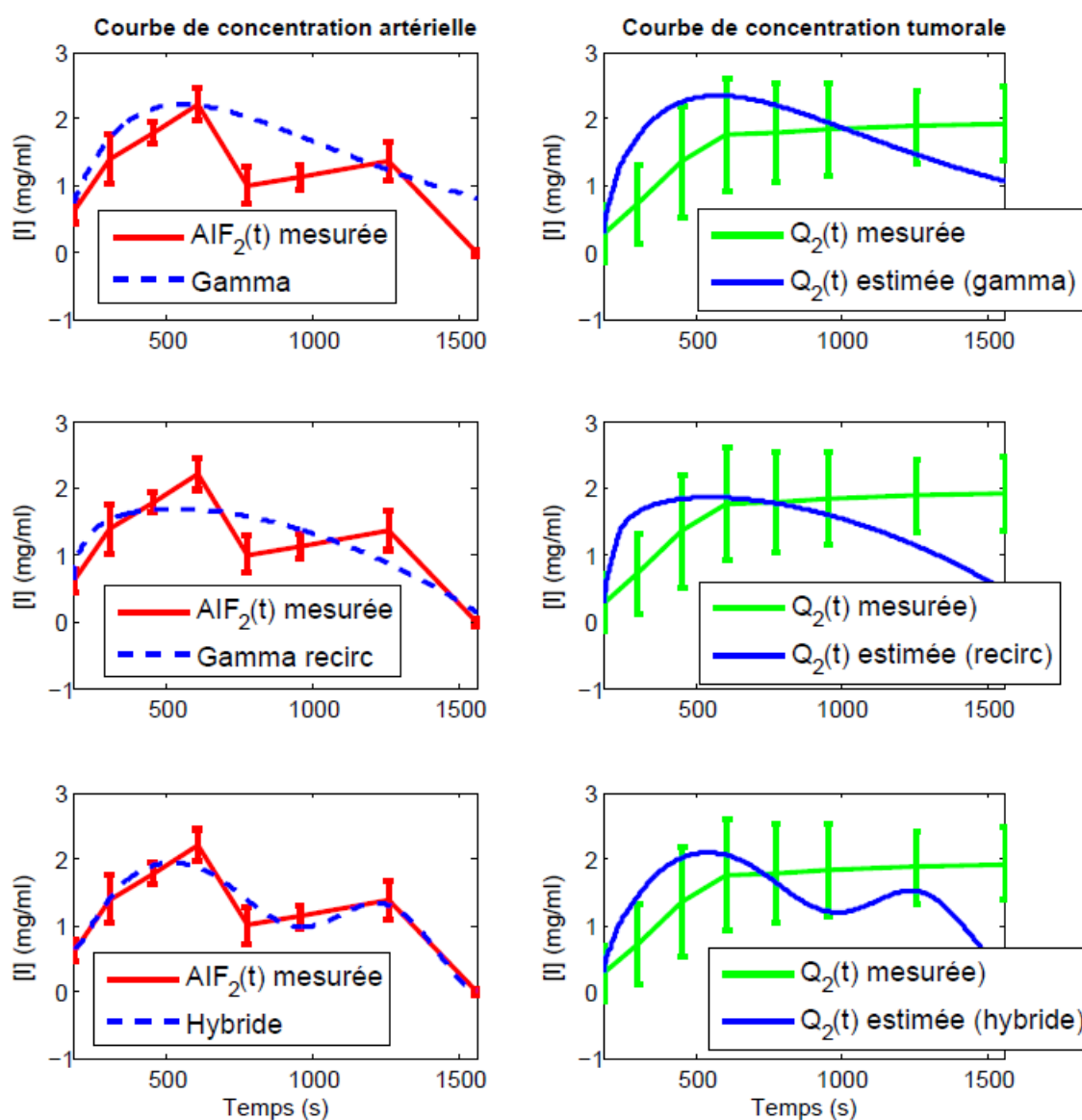


FIGURE B.6 – Patient 6, coupe 2, métastase 2. Colonne de gauche : comparaisons des courbes artérielles modélisées et mesurées pour les trois modèles d'ajustement testé : Gamma, Gamma avec recirculation et Hybride. Colonne de droite : comparaisons des courbes de concentrations tumorales mesurées et celles obtenues par convolution, de l'IRF avec chacune des trois fonctions artérielles modélisées.

Annexe C

Reproductibilité de la prise de contraste en iode : histogrammes des différences de concentrations d'iode à l'isocentre

Dans le chapitre 10, nous avons montré, pour chaque patient, les histogrammes des différences de concentration d'iode mesurés dans les contours GTV et PTV en 3D, sur deux scanners volumiques acquis au CHU puis à l'ESRF avec une dizaine de jours d'intervalle. Les deux scanners volumiques ayant les délais les plus proches par rapport à la seconde injection ont été utilisés pour cette comparaison (18 *min* pour les patients 1 et 2, et 7.5 *min* pour le patient 3 après la fin de la seconde injection). Cette annexe montre les histogrammes des différences de concentration d'iode mesurés dans les mêmes contours et sur les mêmes images mais pour une coupe unique à l'isocentre en 2D.

Patient 1

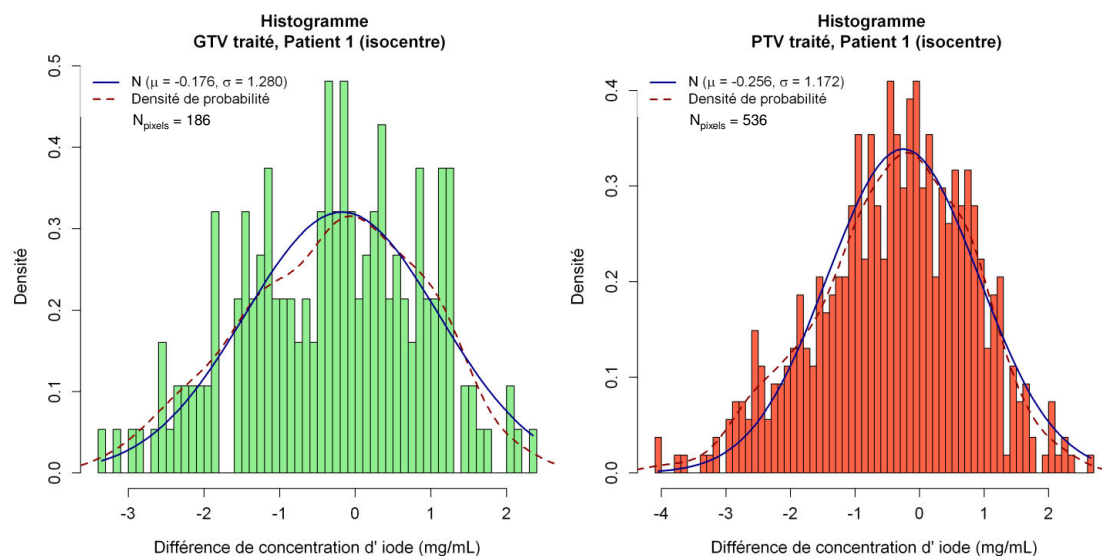


FIGURE C.1 – Histogrammes (densités) des différences de concentration absolues, en 2D à l'isocentre des ROIs GTV (en vert) et PTV traités en SSRT (en rouge) du patient 1, calculées par rapport au deuxième scanner volumique après injection du CHU.

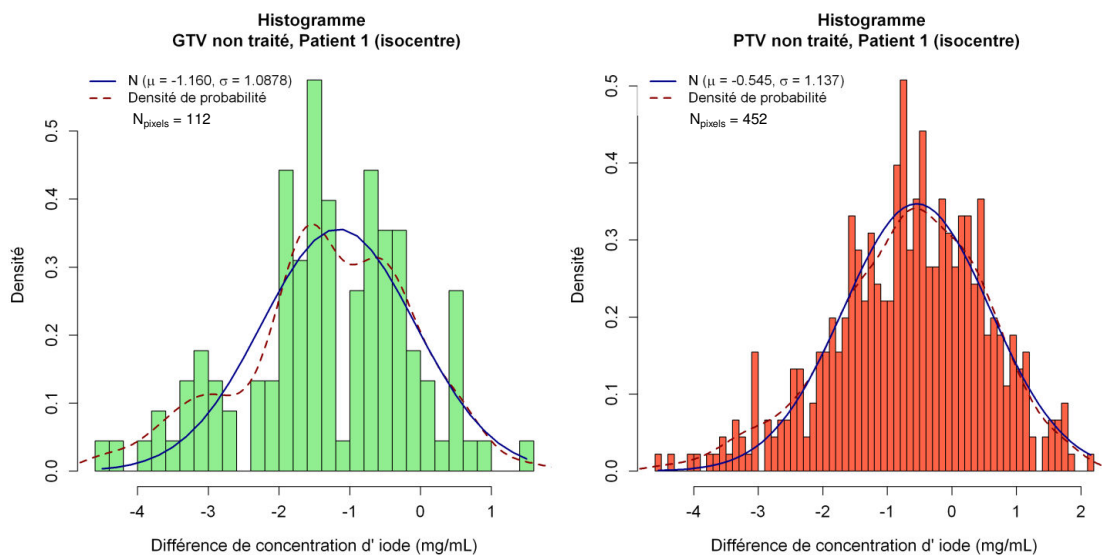


FIGURE C.2 – Histogrammes (densités) des différences de concentration absolues, en 2D à l'isocentre des ROIs GTV (en vert) et PTV non traités en SSRT (en rouge) du patient 1, calculées par rapport au deuxième scanner volumique après injection du CHU.

Patient 2

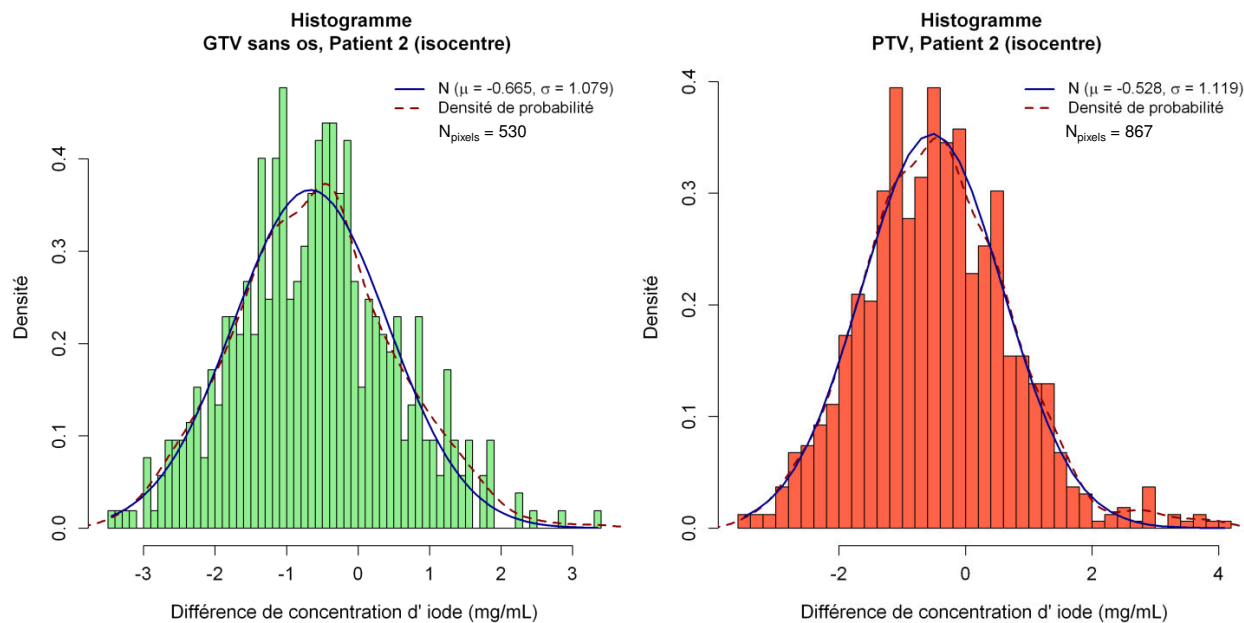


FIGURE C.3 – Histogrammes (densités) des différences de concentration absolues, en 2D à l'isocentre des ROIs GTV (en vert) et PTV traités en SSRT (en rouge) du patient 2, calculées par rapport au deuxième scanner volumique après injection du CHU.

Patient 3

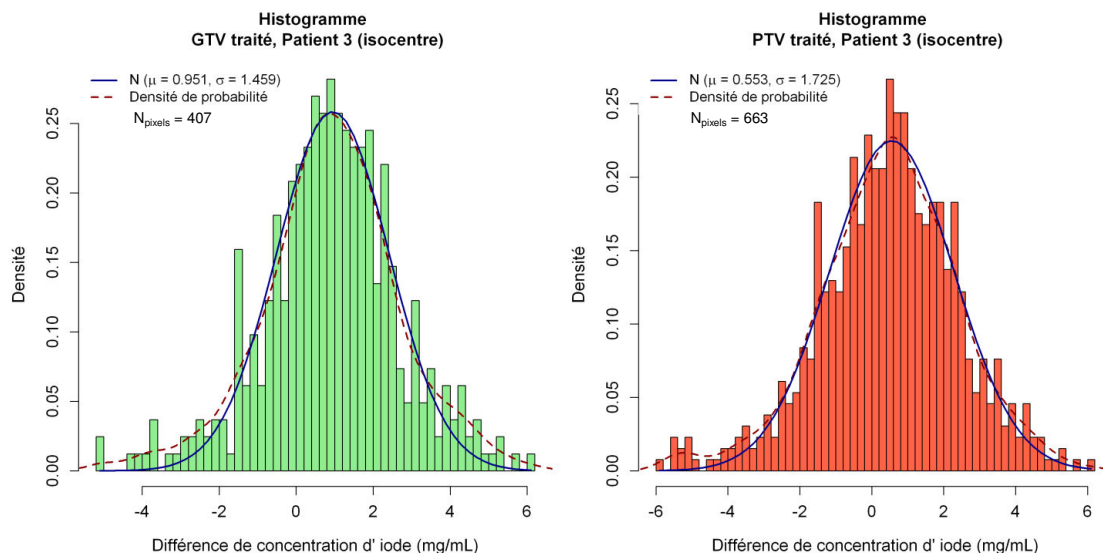


FIGURE C.4 – Histogrammes (densités) des différences de concentration absolues en 2D à l'isocentre des ROIs GTV (en vert) et PTV traités en SSRT (en rouge) du patient 3.

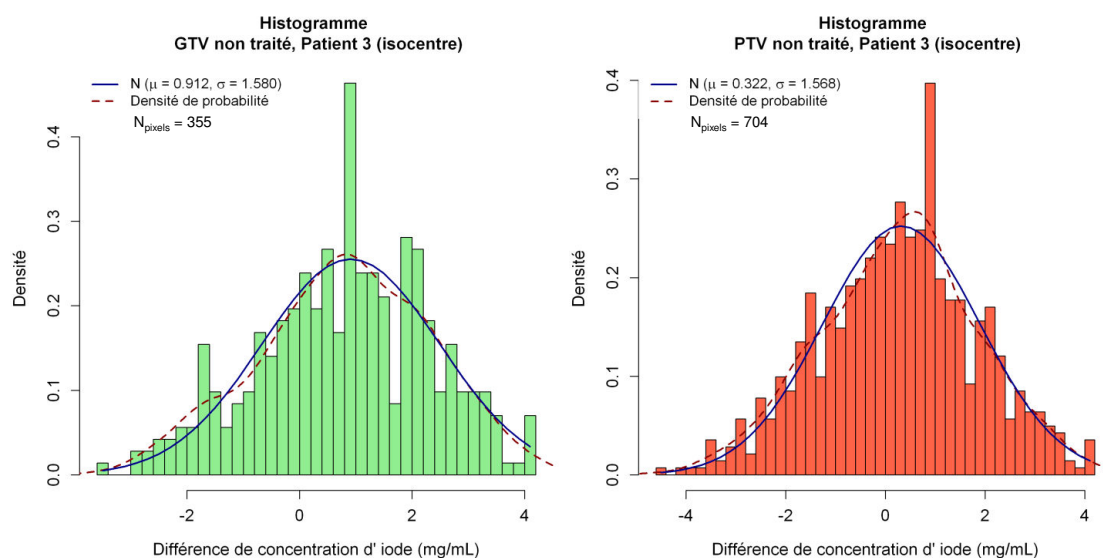


FIGURE C.5 – Histogrammes (densités) des différences de concentration absolues en 2D à l'isocentre des ROIs GTV (en vert) et PTV non traités en SSRT (en rouge) du patient 3.

Annexe D

Reproductibilité de la prise de contraste en iode : histogrammes des différences de concentration d'iode (suite)

Dans le chapitre 10, nous avons montré, pour chaque patient, les histogrammes des différences de concentration d'iode mesurés dans les contours GTV et PTV en 3D, sur deux scanners volumiques acquis au CHU puis à l'ESRF avec une dizaine de jours d'intervalle. Les deux scanners volumiques ayant les délais les plus proches par rapport à la seconde injection ont été utilisés pour cette comparaison (18 *min* pour les patients 1 et 2, et 7.5 *min* pour le patient 3 après la fin de la seconde injection). Cette annexe montre les histogrammes des différences de concentration d'iode mesurés dans les mêmes contours mais en comparant les images volumiques de l'ESRF à 18 minutes environ après la fin de la seconde injection avec les images volumiques acquises au CHU 6 *min* après la fin de la seconde injection.

Patient 1

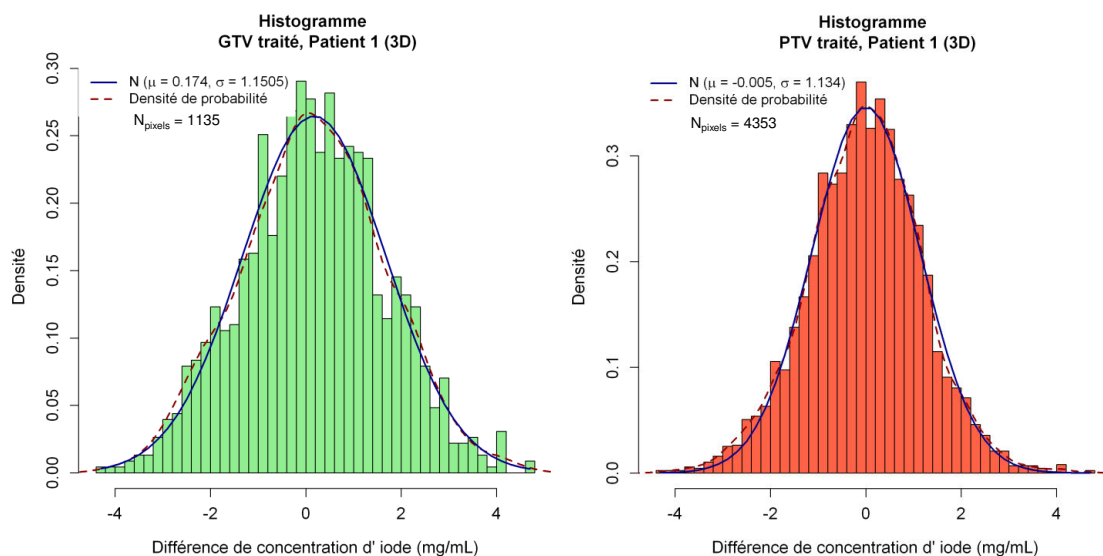


FIGURE D.1 – Histogrammes (densités) des différences de concentration absolues, dans le volume 3D des ROIs GTV (en vert) et PTV traités en SSRT (en rouge) du patient 1, calculées par rapport au deuxième scanner volumique après injection du CHU.

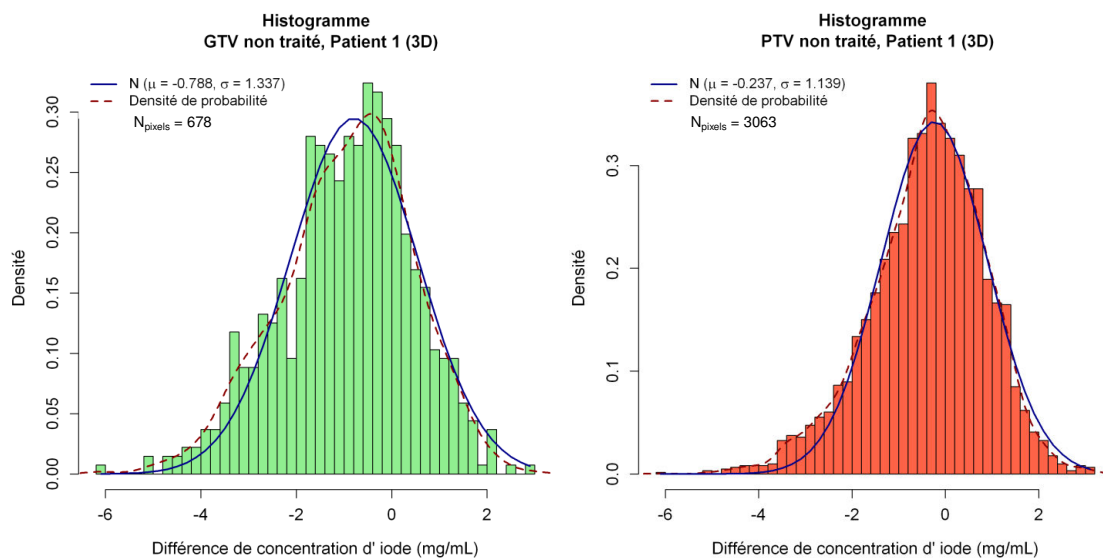


FIGURE D.2 – Histogrammes (densités) des différences de concentration absolues, dans le volume 3D des ROIs GTV (en vert) et PTV non traités en SSRT (en rouge) du patient 1, calculées par rapport au deuxième scanner volumique après injection du CHU.

Patient 2

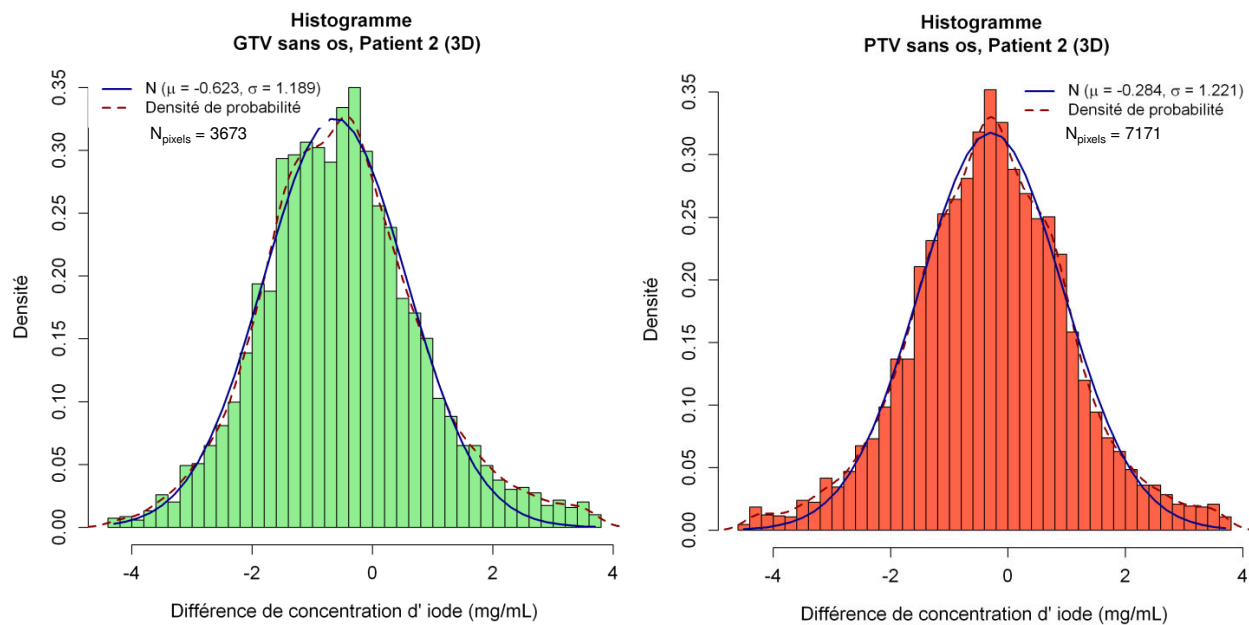


FIGURE D.3 – Histogrammes (densités) des différences de concentration absolues, dans le volume 3D des ROIs GTV (en vert) et PTV traités en SSRT (en rouge) du patient 2, calculées par rapport au deuxième scanner volumique après injection du CHU.

Annexe E

Choix de balistiques et distributions de dose des comparaisons dosimétriques

Dans cet annexe, nous mettons à disposition les images de localisations des métastases, les balistiques des faisceaux (ou arcs dynamiques) et les distributions de doses des plans de traitements comparés dans le chapitre [11](#). Les figures de cet annexe sont prises de la thèse d’Alexandre Tessier [[Tess 13](#)].

E.1 Première partie de l'étude

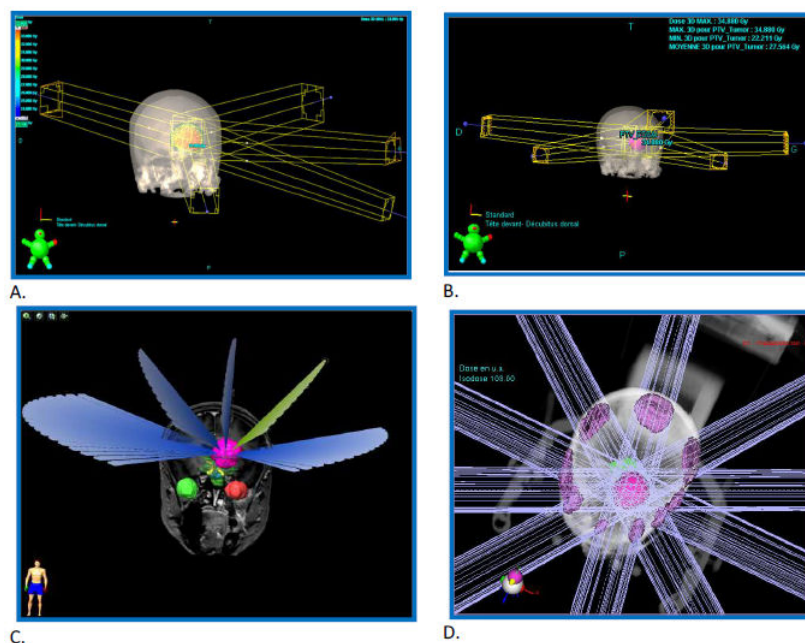


FIGURE E.1 – Balistique des faisceaux d'irradiation pour les différentes techniques de traitement comparées : (A) RC3D, 5 faisceaux coplanaires : antérieur, latérale gauche, oblique antérieur gauche, vertex et fronto-sus-orbitaire. (B) RCMI, 5 faisceaux coplanaires : 0°, 70°, 140°, 210° et 290°. (C) STEREO, cinq arcs entre 60° et 100° pour 5 angulations différentes de table : 10°, 50°, 270°, 310° et 350°. (D) SSRT en absence ou en présence de produit de contraste iodé, 10 faisceaux coplanaires : 10°, 50°, 90°, 120°, 150°, 190°, 230°, 270°, 300° et 330°.

E.2 Deuxième partie de l'étude

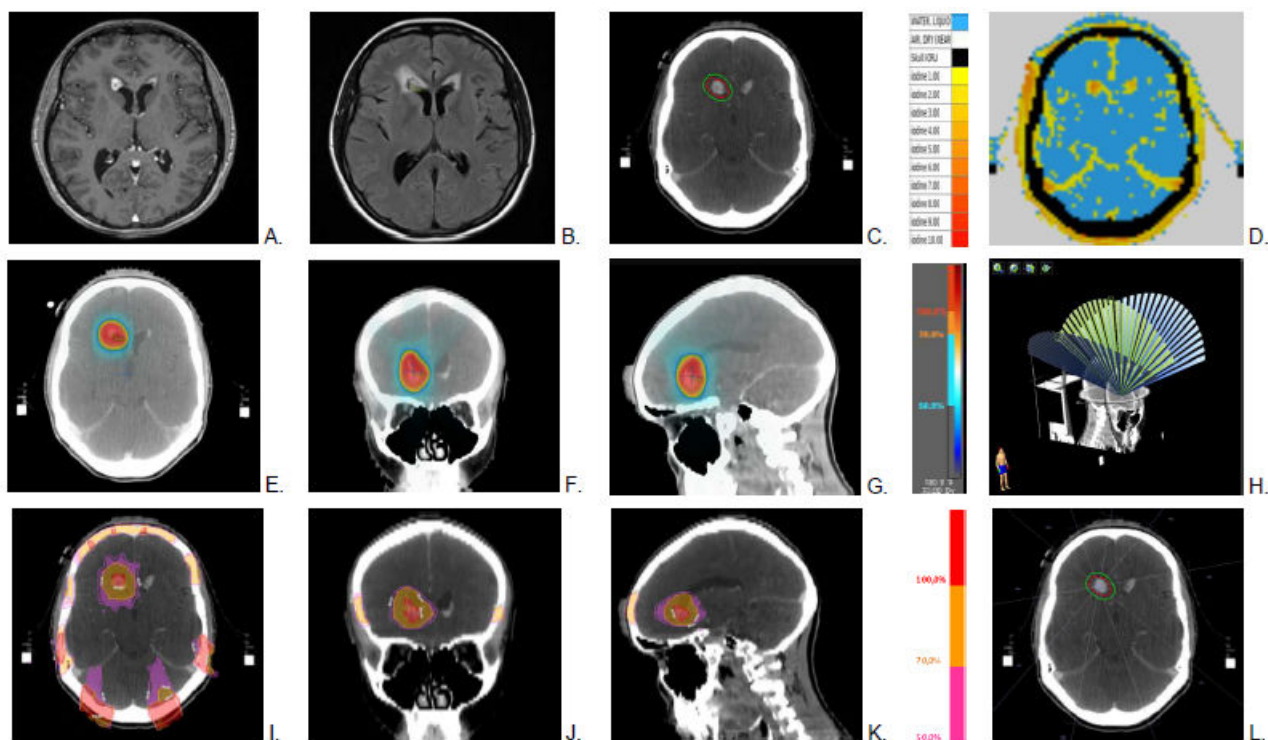


FIGURE E.2 – Radio-anatomie de la métastase cérébrale du patient 1 (coupes à l'isocentre de la métastase). (A) IRM T1 avec gadolinium. (B) IRM T2 FLAIR. (C) Scanner dosimétrique après injection du produit de contraste iodé. (D) Segmentation des matériaux iodés dans le TPS ISOgray. (E-G) Dosimétrie de la STEREO. (H) Balistique du traitement STEREO, 3 arcs dynamiques correspondant à 3 angulations différentes de table : 50° , 270° et 310° . L'angulation couverte par chaque arc s'étalait de 210° à 330° pour l'arc 1 et de 30° à 150° pour les arcs 2 et 3. Le collimateur multi-lames était tourné en position 270° . (I-K) Dosimétrie pour la SSRT en présence de produit de contraste iodé (SSRT/PdCI). (L) Balistique du traitement SSRT/PdCI, 10 faisceaux coplanaires : 10° , 40° , 80° , 130° , 160° , 190° , 220° , 260° , 310° et 340° .

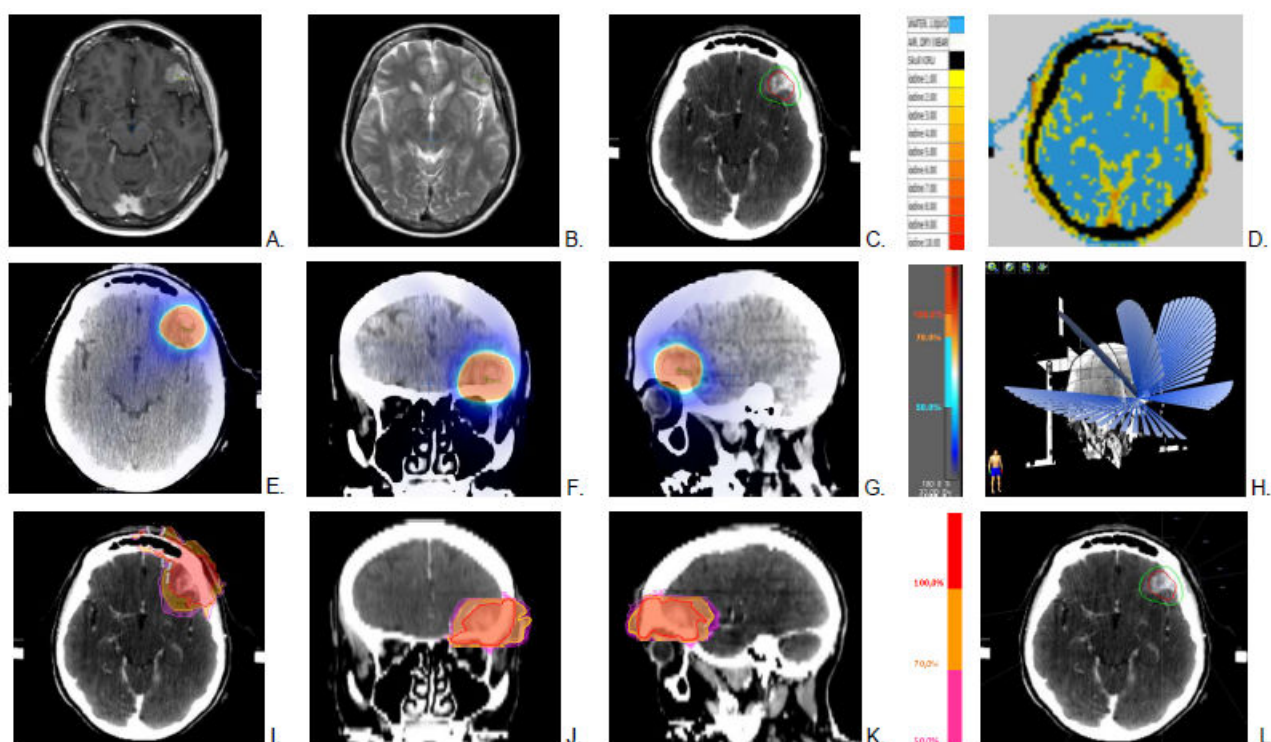


FIGURE E.3 – Radio-anatomie de la métastase cérébrale du patient 2 (coupes à l'isocentre de la métastase). (A) IRM T1 avec gadolinium. (B) IRM T2 FLAIR. (C) Scanner dosimétrique après injection du produit de contraste iodé. (D) Segmentation des matériaux iodés dans le TPS ISOgray. (E-G) Dosimétrie de la STEREO. (H) Balistique du traitement STEREO, 5 arcs dynamiques correspondant à 5 angulations différentes de table : 10° , 50° , 270° , 310° et 350° . L'angulation couverte par chaque arc s'étalait de 30° à 130° pour les arcs 1 et 2, de 30° à 70° pour l'arc 3, de 270° à 0° pour l'arc 4 et de 230° à 330° pour l'arc 5. Le collimateur multi-lames était tourné en position 270° . (I-K) Dosimétrie pour la SSRT en présence de produit de contraste iodé (SSRT/PdCI). (L) Balistique du traitement SSRT/PdCI, 5 faisceaux coplanaires : 0° , 30° , 60° , 80° et 330° .

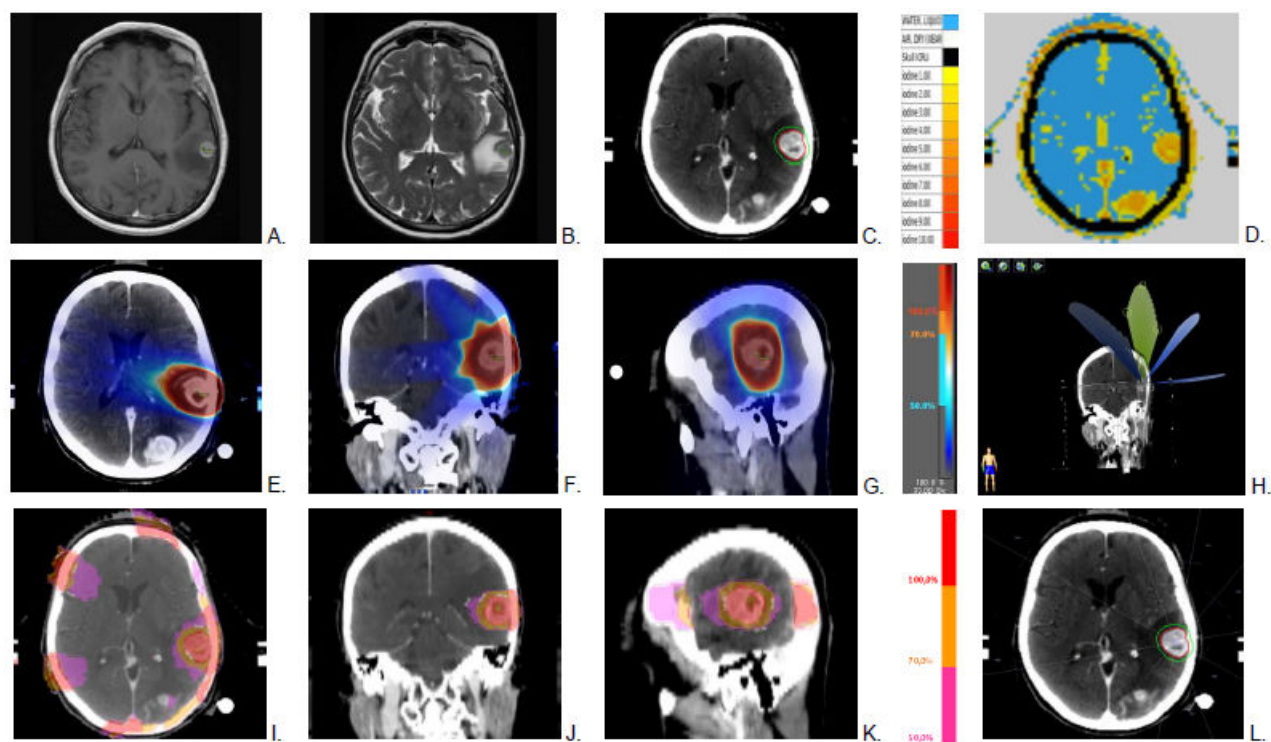


FIGURE E.4 – Radio-anatomie de la métastase cérébrale du patient 3 (coupes à l'isocentre de la métastase). (A) IRM T1 avec gadolinium. (B) IRM T2 FLAIR. (C) Scanner dosimétrique après injection du produit de contraste iodé. (D) Segmentation des matériaux iodés dans le TPS ISOgray. (E-G) Dosimétrie de la STEREO. (H) Balistique du traitement STEREO, 4 arcs dynamiques correspondant à 4 angulations différentes de table : 50° , 270° , 310° et 355° . L'angulation couverte par chaque arc s'étalait de 30° à 130° pour l'arc 1, de 60° à 120° pour l'arc 2, de 80° à 130° pour l'arc 3 et de 250° à 330° pour l'arc 4. Le collimateur multi-lames était tourné en position 270° . (I-K) Dosimétrie pour la SSRT en présence de produit de contraste iodé (SSRT/PdCI). (L) Balistique du traitement SSRT/PdCI, 10 faisceaux coplanaires : 10° , 40° , 80° , 120° , 160° , 190° , 220° , 260° , 300° et 340° .

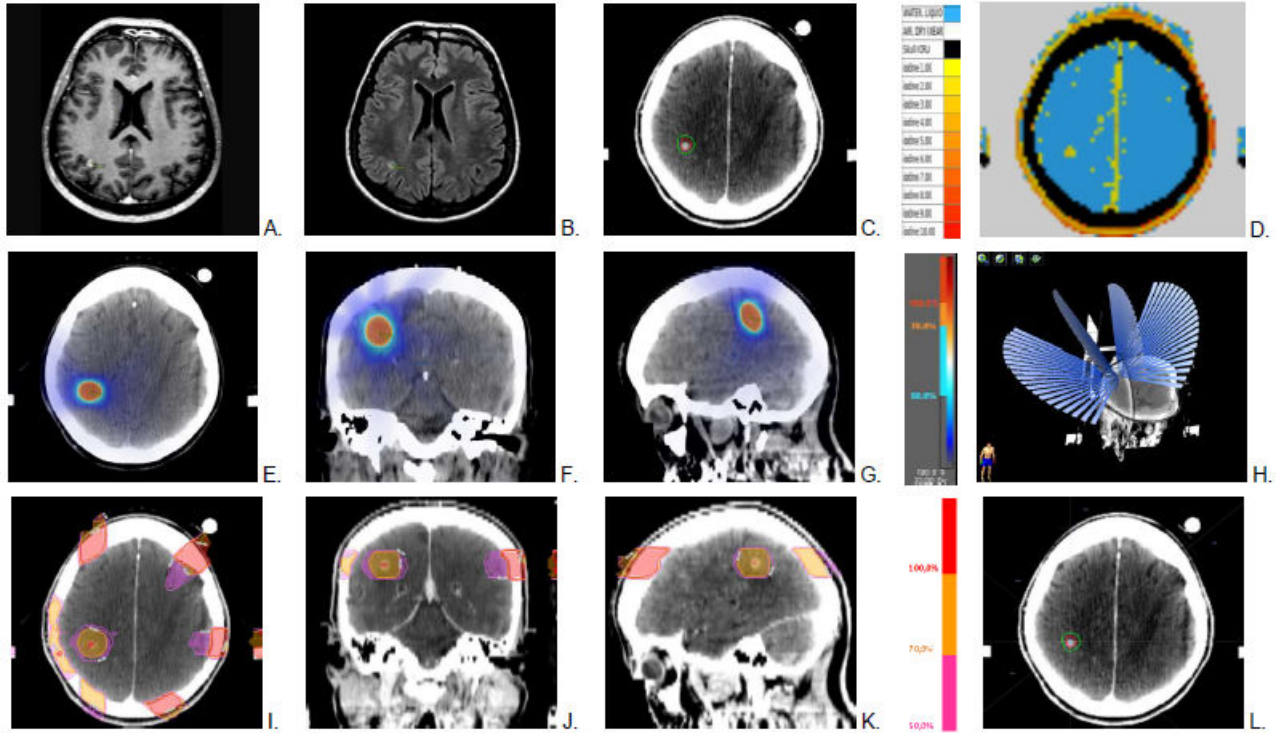


FIGURE E.5 – Radio-anatomie de la métastase cérébrale du patient 4 (coupes à l'isocentre de la métastase). (A) IRM T1 avec gadolinium. (B) IRM T2 FLAIR. (C) Scanner dosimétrique après injection du produit de contraste iodé. (D) Segmentation des matériaux iodés dans le TPS ISOgray. (E-G) Dosimétrie de la STEREO. (H) Balistique du traitement STEREO, 4 arcs dynamiques correspondant à 4 angulations différentes de table : 10° , 50° , 270° et 310° . L'angulation couverte par chaque arc s'étalait de 30° à 130° pour les arcs 1 et 2 et de 230° à 330° pour les arcs 3 et 4. Le collimateur multi-lames était tourné en position 270° . (I-K) Dosimétrie pour la SSRT en présence de produit de contraste iodé (SSRT/PdCI). (L) Balistique du traitement SSRT/PdCI, 8 faisceaux coplanaires : 0° , 50° , 90° , 130° , 180° , 230° , 270° , et 310° .

Annexe F

Publications et communications

Communications écrites

Article

L.Obeid, P.Deman, A. Tessier, J. Balosso, F. Estève and J-F. Adam. "Absolute perfusion measurements and associated iodinated contrast agent time course in brain metastasis : a study for contrast-enhanced radiotherapy". *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, Vol. 34, pp. 638-645, Jan. 2014.

Résumés de conférences

L. Obeid, A. Tessier, M. Vautrin, R. Sihanath, M. Benkebil, and J.-F. Adam. "Brain metastasis treatment plans for contrast-enhanced synchrotron radiation therapy". *Physica Medica*, Vol. 29, pp. 31-32, June 2013.

L. Obeid, A. Tessier, J. Balosso, F. Esteve, and J. Adam. *SU-E-QI-21 : Iodinated Contrast Agent Time Course In Human Brain Metastasis : A Study For Stereotactic Synchrotron Radiotherapy Clinical Trials*. Medical Physics, Vol. 41, No. 6, pp. 381-381, June 2014.

L. Obeid, M. Schmitt, F. Esteve, and J. Adam. *SU-E-QI-13 : Predictable Models for Radio-Sensitizing Agent Kinetics : Application to Stereotactic Synchrotron Radiation Therapy*. Medical Physics, Vol. 41, No. 6, pp. 379-379, June 2014.

L. Obeid, A. Tessier, M. Vautrin, R. Sihanath, M. Benkebil, and J. Adam. *SU-E-T-56 : Brain Metastasis Treatment Plans for Contrast-Enhanced Synchrotron Radiation Therapy*. Medical Physics, Vol. 41, No. 6, pp. 234-234, June 2014.

L. Obeid, P. Deman, T. Alexandre, J. Balosso, F. Estève, and J. Adam. *Iodinated Contrast Agent Time Course In Human Brain Metastasis : A Study For Synchrotron Stereotactic Radiotherapy Clinical Trials*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, Vol. 90, No. 1, p. 16, Sep. 2014.

Communications orales

L.Obeid. *SSRT clinical trials : A quantitative iodine biodistribution study*. X-ray Imaging Day, Jan. 2012, Sassenage, France.

L. Obeid, A. Tessier, M. Vautrina, R. Sihanath, M. Benkebil, J-F. Adam. *Comparaison de plans de traitement de tumeurs cérébrales pour la radiothérapie stéréotaxique par rayonnement synchrotron*. 52ème Journées Françaises Scientifiques de Physique Médicale, June 2013, Nice, France.

L.Obeid, P.Deman, A. Tessier, J. Balosso, F. Estève, J-F. Adam. *Absolute perfusion measurements and associated iodinated contrast agent time course in brain metastasis : a study for synchrotron stereotactic radiotherapy clinical trials*. The future of radiation oncology : Imaging, Dosimetry, Biology & Therapy Workshop, Sept. 2013, Berder, France.

L.Obeid, P.Deman, A. Tessier, J. Balosso, F. Estève and J-F. Adam. *Iodinated Contrast Agent Time Course In Human Brain Metastasis : A Study For Synchrotron Stereotactic Radiotherapy Clinical Trials*. ASTRO Annual Meeting, Sep. 2014, San Fransisco, USA.

J. Adam, M. Vautrin, L. Obeid, A. Tessier, Y. Prezado, M. Renier, C. Nemoz, T. Brochard, A. Bravin, J. Le Bas, H. Elleaume, P. Berkvens, J. Balosso, and F. Estève. *Contrast-enhanced Synchrotron Stereotactic Radiotherapy Clinical Trials from a Medical Physicist Point of View*. ASTRO Annual Meeting, Sep. 2014, San Fransisco, USA.

Communications affichées

L.Obeid, P.Deman, A. Tessier, J. Balosso, F. Estève and J-F. Adam. *Absolute perfusion measurements and associated iodinated contrast agent time course in brain metastasis : a study for synchrotron stereotactic radiotherapy clinical trials*. Journée de la Recherche Médicale 2013, Grenoble, France.

L.Obeid, P.Deman, A. Tessier and J-F. Adam. *Stereotactic Synchrotron Radiation Therapy clinical trials : A quantitative iodine biodistribution study*. HERCULES School, Feb. 2012, Grenoble, France.

Bibliographie

- [Abde 10] W. Abdel-Rahman and E. Podgorsak. “Energy transfer and energy absorption in photon interactions with matter revisited : A step-by-step illustrated approach”. *Radiation Physics and Chemistry*, Vol. 79, No. 5, pp. 552–566, May 2010. [41](#), [336](#)
- [Abra 04] M. Abramoff, P. J. Magalhães, and S. J. Ram. “Image processing with ImageJ”. *Biophotonics international*, Vol. 11, No. 7, pp. 36–42, 2004. [143](#), [145](#), [178](#)
- [Adam 03] J. F. Adam, H. Elleaume, A. Joubert, M. C. Biston, A. M. Charvet, J. Balosso, J. F. Le Bas, and F. Esteve. “Synchrotron radiation therapy of malignant brain glioma loaded with an iodinated contrast agent : First trial on rats bearing F98 gliomas”. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, Vol. 57, No. 5, pp. 1413–1426, 2003. [7](#), [44](#), [267](#)
- [Adam 05a] J. F. Adam, M. C. Biston, A. Joubert, A. A. Charvet, J. F. Le Bas, F. Esteve, and H. Elleaume. “Enhanced delivery of iodine for synchrotron stereotactic radiotherapy by means of intracarotid injection and bloodbrain barrier disruption : Quantitative iodine biodistribution studies and associated dosimetry”. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, Vol. 61, No. 4, pp. 1173–1182, 2005. [17](#), [44](#), [117](#)
- [Adam 05b] J.-F. Adam, C. Nemoz, A. Bravin, S. Fiedler, S. Bayat, S. Monfraix, G. Berruyer, A. M. Charvet, J.-F. Le Bas, H. Elleaume, and F. Estève. “High-resolution blood-brain barrier permeability and blood volume imaging using quantitative synchrotron radiation computed tomography : study on an F98 rat brain glioma.”. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, Vol. 25, No. 2, pp. 145–53, Feb. 2005. [31](#)
- [Adam 06] J.-F. Adam, A. Joubert, M.-C. Biston, A.-M. Charvet, M. Peoc’h, J.-F. Le Bas, J. Balosso, F. Estève, and H. Elleaume. “Prolonged survival of Fischer rats bearing F98 glioma after iodine-enhanced synchrotron stereotactic radiotherapy.”. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, Vol. 64, No. 2, pp. 603–11, Feb. 2006. [7](#), [31](#)
- [Adam 08] J. F. Adam, M. C. Biston, J. Rousseau, C. Boudou, A. M. Charvet, J. Balosso, F. Esteve, and H. Elleaume. “Heavy element enhanced synchrotron stereotactic radiotherapy as a promising brain tumour treatment”. *Physica Medica*, Vol. 24, No. 2, pp. 92–97, 2008. [6](#), [26](#), [44](#), [267](#)
- [Adam 77] F. H. Adams, A. Norman, R. S. Mello, and D. Bass. “Effect of radiation and contrast media on chromosomes preliminary report”. *Radiology*, Vol. 124, No. 3, pp. 823–826, 1977. [6](#), [40](#)
- [Ahne 92] A. Ahnesjö, M. Saxner, and A. Trepp. “A pencil beam model for photon dose calculation.”. *Medical physics*, Vol. 19, No. 2, pp. 263–73, 1992. [226](#)

- [Allm 12] A. M. Allmendinger, E. R. Tang, Y. W. Lui, and V. Spektor. "Imaging of stroke : Part 1, Perfusion CT—overview of imaging technique, interpretation pearls, and common pitfalls.". *AJR. American journal of roentgenology*, Vol. 198, No. 1, pp. 52–62, Jan. 2012. [18](#)
- [Also 02] D. Alsop, A. Wedmid, and G. Schlaug. "Defining a Local Input Function for Perfusion Quantification with Bolus Contrast MRI". In : *Proceedings of International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM), 10th Annual Meeting, Honolulu, HI, USA,,* p. 659, 2002. [67](#), [68](#)
- [Ambr 73] J. Ambrose. "Computerized transverse axial scanning (tomography) : Part 2. Clinical application*". *The British Journal of Radiology*, Vol. 46, No. 552, pp. 1023–1047, Dec. 1973. [55](#)
- [Amer 10] American Association of Physicists in Medicine. "Comprehensive Methodology for the Evaluation of Radiation Dose in X-Ray Computed Tomography : The Future of CT Dosimetry, Report No 111". Tech. Rep., AAPM, Madison, Wisconsin, 2010. [79](#)
- [Amer 77] American Association of Physicists in Medicine. "Phantoms for Performance Evaluation and Quality Assurance of CT Scanners, Report No 1". Tech. Rep., AAPM, Madison, Wisconsin, 1977. [146](#)
- [Amer 93] American Association of Physicists in Medicine. "Specification and Acceptance Testing of Computed Tomography Scanners, Report No 39". Tech. Rep., AAPM, Madison, Wisconsin, 1993. [150](#)
- [Amet 12] S. Amet and G. Deray. "Renal toxicity of contrast agents in oncologic patients". *Bulletin Du Cancer*, Vol. 99, No. 3, pp. 295–307, 2012. [78](#)
- [Andr 13] K. Andrieux and P. Couvreur. "Nanomedicine as a promising approach for the treatment and diagnosis of brain diseases : the example of Alzheimer's disease.". *Annales pharmaceutiques françaises*, Vol. 71, No. 4, pp. 225–33, July 2013. [17](#)
- [Aron 94] H. J. Aronen, I. E. Gazit, D. N. Louis, B. R. Buchbinder, F. S. Pardo, R. M. Weisskoff, G. R. Harsh, G. R. Cosgrove, E. F. Halpern, and F. H. Hochberg. "Cerebral blood volume maps of gliomas : comparison with tumor grade and histologic findings.". *Radiology*, Vol. 191, No. 1, pp. 41–51, Apr. 1994. [21](#)
- [Asso 81] H. P. Association, C. T. W. P. S. Diagnostic Radiology Topic Group, and H. P. A. Staff. *Measurement of the Performance Characteristics of Diagnostic X-ray Systems Used in Medicine : Measurement and Use of the Associated Performance Parameters : a Guide. The physical specification of computed tomography X-ray scanners*. Hospital Physicists' Association, 1981. [79](#), [86](#), [147](#), [151](#)
- [Astr 10] L. G. Astrakas and M. I. Argyropoulou. "Shifting from region of interest (ROI) to voxel-based analysis in human brain mapping.". *Pediatric radiology*, Vol. 40, No. 12, pp. 1857–67, Dec. 2010. [22](#), [23](#), [335](#)
- [Axel 80] L. Axel. "Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography : theoretical analysis.". *Radiology*, Vol. 137, No. 3, pp. 679–86, Dec. 1980. [19](#)
- [Bae 00] K. T. Bae, H. Q. Tran, and J. P. Heiken. "Multiphasic injection method for uniform prolonged vascular enhancement at CT angiography : pharmacokinetic analysis and experimental porcine model.". *Radiology*, Vol. 216, No. 3, pp. 872–80, Sep. 2000. [66](#)
- [Baka 03] A. Bakai, M. Alber, and F. Nüsslin. "A revision of the gamma-evaluation concept for the comparison of dose distributions.". *Physics in medicine and biology*, Vol. 48, No. 21, pp. 3543–53, Nov. 2003. [249](#)

- [Balv 05] D. Balvay, F. Frouin, G. Calmon, B. Bessoud, E. Kahn, N. Siauve, O. Clément, and C. A. Cuenod. “New criteria for assessing fit quality in dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI for perfusion and permeability imaging.”. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 54, No. 4, pp. 868–77, Oct. 2005. [133](#)
- [Balv 08] D. Balvay, Y. Ponvianne, M. Claudon, and C. Cuenod. “Arterial input function : Relevance of eleven analytical models in DCE-MRI studies”. In : *2008 5th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging : From Nano to Macro*, pp. 600–603, IEEE, May 2008. [69](#), [133](#)
- [Bank 08] I. Bankman. *Handbook of Medical Image Processing and Analysis*. Academic Press, Elsevier, San Diego, USA, 2008 Ed., 2008. [86](#)
- [Bart 05] R. F. Barth, J. A. Coderre, M. G. H. Vicente, and T. E. Blue. “Boron neutron capture therapy of cancer : current status and future prospects.”. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, Vol. 11, No. 11, pp. 3987–4002, June 2005. [6](#), [26](#)
- [Bart 12] R. F. Barth, M. G. H. Vicente, O. K. Harling, W. S. Kiger, K. J. Riley, P. J. Binns, F. M. Wagner, M. Suzuki, T. Aihara, I. Kato, and S. Kawabata. “Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer.”. *Radiation oncology (London, England)*, Vol. 7, No. 1, p. 146, Jan. 2012. [26](#)
- [Beau 09] M. Beaumont, B. Lemasson, R. Farion, C. Segebarth, C. Rémy, and E. L. Barbier. “Characterization of tumor angiogenesis in rat brain using iron-based vessel size index MRI in combination with gadolinium-based dynamic contrast-enhanced MRI.”. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, Vol. 29, No. 10, pp. 1714–26, Oct. 2009. [15](#), [17](#)
- [Bene 10] S. H. Benedict, K. M. Yenice, D. Followill, J. M. Galvin, W. Hinson, B. Kavanagh, P. Keall, M. Lovelock, S. Meeks, L. Papiez, T. Purdie, R. Sadagopan, M. C. Schell, B. Salter, D. J. Schlesinger, A. S. Shiu, T. Solberg, D. Y. Song, V. Stieber, R. Timmerman, W. A. Tomé, D. Verellen, L. Wang, and F.-F. Yin. “Stereotactic body radiation therapy : the report of AAPM Task Group 101.”. *Medical physics*, Vol. 37, No. 8, pp. 4078–101, Aug. 2010. [225](#)
- [Berg 03] G. Bergers and L. E. Benjamin. “Tumorigenesis and the angiogenic switch.”. *Nature reviews. Cancer*, Vol. 3, No. 6, pp. 401–10, June 2003. [14](#), [15](#), [335](#)
- [Berg 10] K. Berger, M.J., Hubbell, J.H., Seltzer, S.M., Chang, J., Coursey, J.S., Sukumar, R., Zucker, D.S., and Olsen. “XCOM : Photon Cross Section Database (version 1.5)”. <http://physics.nist.gov/xcom>, 2010. [40](#), [142](#)
- [Beut 00] J. Beutel, H. L. Kundelob, and R. L. Van Mette. *Handbook of Medical Imaging : Physics and psychophysics*. SPIE Press, 2000. [152](#)
- [Bist 04] M. C. Biston, A. Joubert, J. F. Adam, H. Elleaume, S. Bohic, A. M. Charvet, F. Esteve, N. Foray, and J. Balosso. “Cure of fisher rats bearing radioresistant F98 glioma treated with cis-platinum and irradiated with monochromatic synchrotron X-rays”. *Cancer Research*, Vol. 64, No. 7, pp. 2317–2323, 2004. [7](#), [267](#)
- [Blee 12] E. J. W. Bleeker, A. G. Webb, M. A. A. van Walderveen, M. A. van Buchem, and M. J. P. van Osch. “Evaluation of signal formation in local arterial input function measurements of dynamic susceptibility contrast MRI.”. *Magnetic resonance in medicine :*

- official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 67, No. 5, pp. 1324–31, May 2012. [67](#)
- [Blom 97] M. J. Blomley and P. Dawson. “Bolus dynamics : theoretical and experimental aspects.”. *The British journal of radiology*, Vol. 70, No. 832, pp. 351–9, Apr. 1997. [66](#)
- [Bobo 94] R. H. Bobo, D. W. Laske, A. Akbasak, P. F. Morrison, R. L. Dedrick, and E. H. Oldfield. “Convection-enhanced delivery of macromolecules in the brain”. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 91, No. 6, pp. 2076–2080, 1994. [117](#), [244](#), [268](#)
- [Boby 13] L. Bobyk, M. Edouard, P. Deman, M. Vautrin, K. Pernet-Gallay, J. Delaroche, J.-F. Adam, F. Estève, J.-L. Ravanat, and H. Elleaume. “Photoactivation of gold nanoparticles for glioma treatment.”. *Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine*, Vol. 9, No. 7, pp. 1089–97, Oct. 2013. [244](#)
- [Boer 07] A. G. de Boer and P. J. Gaillard. “Strategies to improve drug delivery across the blood-brain barrier.”. *Clinical pharmacokinetics*, Vol. 46, No. 7, pp. 553–76, Jan. 2007. [17](#)
- [Bois 09] E. Boisselier and D. Astruc. “Gold nanoparticles in nanomedicine : preparations, imaging, diagnostics, therapies and toxicity.”. *Chemical Society reviews*, Vol. 38, No. 6, pp. 1759–82, June 2009. [244](#)
- [Bond 08] M. L. Bondy, M. E. Scheurer, B. Malmer, J. S. Barnholtz-Sloan, F. G. Davis, D. Il'yasova, C. Kruchko, B. J. McCarthy, P. Rajaraman, J. A. Schwartzbaum, S. Sadetzki, B. Schlehofer, T. Tihan, J. L. Wiemels, M. Wrensch, and P. A. Buffler. “Brain tumor epidemiology : consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium.”. *Cancer*, Vol. 113, No. 7 Suppl, pp. 1953–68, Oct. 2008. [12](#)
- [Boud 04] C. Boudou, M.-C. Biston, S. Corde, J.-F. Adam, C. Ferrero, F. Estève, and H. Elleaume. “Synchrotron stereotactic radiotherapy : dosimetry by Fricke gel and Monte Carlo simulations”. *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 49, No. 22, pp. 5135–5144, Nov. 2004. [7](#)
- [Boud 05] C. Boudou, J. Balosso, F. Esteve, and H. Elleaume. “Monte Carlo dosimetry for synchrotron stereotactic radiotherapy of brain tumours”. *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 50, No. 20, pp. 4841–4851, 2005. [7](#), [26](#), [31](#), [43](#), [44](#), [51](#), [117](#), [336](#)
- [Boud 06] C. Boudou. *Dosimétrie pour la radiothérapie en rayonnement synchrotron : calculs Monte-Carlo et gels radiosensibles*. PhD thesis, Joseph Fourier, Sep. 2006. [7](#)
- [Bras 00] R. C. Brasch, K. C. Li, J. E. Husband, M. T. Keogan, M. Neeman, A. R. Padhani, D. Shames, and K. Turetschek. “In vivo monitoring of tumor angiogenesis with MR imaging.”. *Academic radiology*, Vol. 7, No. 10, pp. 812–23, Oct. 2000. [22](#)
- [Brav 13] A. Bravin, P. Coan, and P. Suortti. “X-ray phase-contrast imaging : from pre-clinical applications towards clinics.”. *Physics in medicine and biology*, Vol. 58, No. 1, pp. R1–35, Jan. 2013. [31](#)
- [Bred 10] J. Bredno, M. E. Olszewski, and M. Wintermark. “Simulation model for contrast agent dynamics in brain perfusion scans.”. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 64, No. 1, pp. 280–90, July 2010. [69](#)
- [Brix 11] G. Brix, U. Lechel, M. Petersheim, R. Krissak, and C. Fink. “Dynamic contrast-enhanced CT studies : balancing patient exposure and image noise.”. *Investigative radiology*, Vol. 46, No. 1, pp. 64–70, Jan. 2011. [19](#)

- [Brix 12] G. Brix, J. Griebel, and S. Delorme. “[Dynamic contrast-enhanced computed tomography. Tracer kinetics and radiation hygienic principles].”. *Der Radiologe*, Vol. 52, No. 3, pp. 277–94; quiz 295–6, March 2012. [19](#)
- [Brun 97] R. Brun and F. Rademakers. “ROOT : An object oriented data analysis framework”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, Vol. 389, No. 1-2, pp. 81–86, Apr. 1997. [104](#), [339](#)
- [Buck 02] D. L. Buckley. “Uncertainty in the analysis of tracer kinetics using dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI.”. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 47, No. 3, pp. 601–6, March 2002. [19](#)
- [Cala 00] F. Calamante, D. G. Gadian, and A. Connelly. “Delay and dispersion effects in dynamic susceptibility contrast MRI : simulations using singular value decomposition.”. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 44, No. 3, pp. 466–73, Sep. 2000. [67](#), [68](#), [69](#)
- [Cala 03] F. Calamante, D. G. Gadian, and A. Connelly. “Quantification of bolus-tracking MRI : Improved characterization of the tissue residue function using Tikhonov regularization.”. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 50, No. 6, pp. 1237–47, Dec. 2003. [69](#)
- [Cala 04] F. Calamante, M. Mørup, and L. K. Hansen. “Defining a local arterial input function for perfusion MRI using independent component analysis.”. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 52, No. 4, pp. 789–97, Oct. 2004. [67](#), [68](#)
- [Cala 05] F. Calamante. “Bolus dispersion issues related to the quantification of perfusion MRI data.”. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, Vol. 22, No. 6, pp. 718–22, Dec. 2005. [68](#)
- [Cala 09] F. Calamante and A. Connelly. “Perfusion precision in bolus-tracking MRI : estimation using the wild-bootstrap method.”. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 61, No. 3, pp. 696–704, March 2009. [69](#)
- [Cala 10] F. Calamante, S. r. Christensen, P. M. Desmond, L. Ostergaard, S. M. Davis, and A. Connelly. “The physiological significance of the time-to-maximum (Tmax) parameter in perfusion MRI.”. *Stroke ; a journal of cerebral circulation*, Vol. 41, No. 6, pp. 1169–74, June 2010. [69](#)
- [Cala 13] F. Calamante. “Arterial input function in perfusion MRI : a comprehensive review.”. *Progress in nuclear magnetic resonance spectroscopy*, Vol. 74, pp. 1–32, Oct. 2013. [66](#), [67](#), [69](#), [70](#), [117](#), [268](#)
- [Call 79] H. H. Callisen, A. Norman, and F. H. Adams. “Absorbed dose in the presence of contrast agents during pediatric cardiac catheterization”. *Medical Physics (Woodbury)*, Vol. 6, No. 6, pp. 504–509, 1979. [6](#), [40](#)
- [Cao 06a] Y. Cao, V. Nagesh, D. Hamstra, C. I. Tsien, B. D. Ross, T. L. Chenevert, L. Junck, and T. S. Lawrence. “The extent and severity of vascular leakage as evidence of tumor

- aggressiveness in high-grade gliomas.”. *Cancer research*, Vol. 66, No. 17, pp. 8912–7, Sep. 2006. [22](#)
- [Cao 06b] Y. Cao, P. C. Sundgren, C. I. Tsien, T. T. Chenevert, and L. Junck. “Physiologic and metabolic magnetic resonance imaging in gliomas.”. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, Vol. 24, No. 8, pp. 1228–35, March 2006. [13](#), [22](#)
- [Cao 06c] Y. Cao, C. I. Tsien, V. Nagesh, L. Junck, R. Ten Haken, B. D. Ross, T. L. Chenevert, and T. S. Lawrence. “Survival prediction in high-grade gliomas by MRI perfusion before and during early stage of RT [corrected].” *International journal of radiation oncology, biology, physics*, Vol. 64, No. 3, pp. 876–85, March 2006. [22](#)
- [Cao 11] Y. Cao. “The promise of dynamic contrast-enhanced imaging in radiation therapy.”. *Seminars in radiation oncology*, Vol. 21, No. 2, pp. 147–56, Apr. 2011. [13](#), [21](#), [267](#)
- [Carm 00a] P. Carmeliet. “Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis.”. *Nature medicine*, Vol. 6, No. 4, pp. 389–95, Apr. 2000. [14](#)
- [Carm 00b] P. Carmeliet and R. K. Jain. “Angiogenesis in cancer and other diseases”. *Nature*, Vol. 407, pp. 249–257, 2000. [5](#), [6](#), [14](#), [16](#), [41](#)
- [CBTR 08] CBTRUS. “Statistical report primary brain tumors in the United States, 1998-2002”. Tech. Rep., Central Brain Tumor Registry of the United States, 2000-2004, 2008. [12](#)
- [Cha 99] J. Cha, S ; Johnson, G ; Yuz, M ; Knopp, EA ; Donahue, BR ; Golfinos. “The role of contrast-enhanced perfusion MR imaging in differentiating between recurrent brain tumor and radiation necrosis”. *Radiology*, Vol. 213P, pp. 188–188, 1999. [21](#)
- [Chec 03] D. Checkley, J. J. L. Tessier, S. R. Wedge, M. Dukes, J. Kendrew, B. Curry, B. Middleton, and J. C. Waterton. “Dynamic contrast-enhanced MRI of vascular changes induced by the VEGF-signalling inhibitor ZD4190 in human tumour xenografts.”. *Magnetic resonance imaging*, Vol. 21, No. 5, pp. 475–82, June 2003. [69](#)
- [Chen 08] G.-H. Chen, J. Tang, and S. Leng. “Prior image constrained compressed sensing (PICCS) : a method to accurately reconstruct dynamic CT images from highly undersampled projection data sets.”. *Medical physics*, Vol. 35, No. 2, pp. 660–3, Feb. 2008. [118](#)
- [Chit 10] D. B. Chithrani. “Nanoparticles for improved therapeutics and imaging in cancer therapy.”. *Recent patents on nanotechnology*, Vol. 4, No. 3, pp. 171–80, Nov. 2010. [244](#)
- [Clau 84] C. D. Claussen, D. Banzer, C. Pfretzschner, W. A. Kalender, and W. Schörner. “Bolus geometry and dynamics after intravenous contrast medium injection.”. *Radiology*, Vol. 153, No. 2, pp. 365–8, Nov. 1984. [66](#)
- [Coch 80] S. T. Cochran, A. Khodadoust, and A. Norman. “Cytogenetic effects of contrast material in patients undergoing excretory urography.”. *Radiology*, Vol. 136, No. 1, pp. 43–6, July 1980. [6](#), [40](#)
- [Coch 82] S. T. Cochran and A. Norman. “Cytogenetic effects of contrast material - Diatrizoate versus Iothalamate”. *Investigative Radiology*, Vol. 17, No. 2, pp. 178–182, 1982. [6](#), [40](#)
- [Cord 04] S. Corde, A. Joubert, J. F. Adam, A. M. Charvet, J. F. Le Bas, F. Esteve, H. Elleaume, and J. Balosso. “Synchrotron radiation-based experimental determination of the optimal energy for cell radiotoxicity enhancement following photoelectric effect on stable iodinated compounds”. *British Journal of Cancer*, Vol. 91, No. 3, pp. 544–551, 2004. [7](#), [44](#)

- [Coun 98] C. E. Counsell and R. Grant. "Incidence studies of primary and secondary intracranial tumors : a systematic review of their methodology and results.". *Journal of neuro-oncology*, Vol. 37, No. 3, pp. 241–50, May 1998. [12](#)
- [Cova 04] D. J. Covarrubias, B. R. Rosen, and M. H. Lev. "Dynamic magnetic resonance perfusion imaging of brain tumors.". *The oncologist*, Vol. 9, No. 5, pp. 528–37, Jan. 2004. [18](#)
- [Dabi 01] Y. Dabin, A. Draperi, H. Elleaume, A.-M. Charvet, T. Brochard, M. Perez, C. Nemoz, G. Blattmann, M. Renier, F. Fournier, J.-L. Dupuy, B. Lemoine, P. Bouhaniche, W. Thomlinson, and P. Suortti. "A patient positioning system for the ESRF medical imaging facility". *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, Vol. 467-468, pp. 1342–1345, July 2001. [38](#)
- [Dahl 83] H. Dahlin, I. L. Lamm, T. Landberg, S. Levernes, and N. Ulsø. "User requirements on CT-based computed dose planning systems in radiation therapy.". *Acta radiologica. Oncology*, Vol. 22, No. 5, pp. 397–415, Jan. 1983. [249](#)
- [DArc 06] J. A. D'Arcy, D. J. Collins, A. R. Padhani, S. Walker-Samuel, J. Suckling, and M. O. Leach. "Informatics in Radiology (infoRAD) : Magnetic Resonance Imaging Workbench : analysis and visualization of dynamic contrast-enhanced MR imaging data.". *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, Vol. 26, No. 2, pp. 621–32, 2006. [69](#)
- [Davi 52] C. Davisson and R. Evans. "Gamma-Ray Absorption Coefficients". *Reviews of Modern Physics*, Vol. 24, No. 2, pp. 79–107, Apr. 1952. [230](#)
- [Daws 88] P. Dawson, M. Penhaligon, E. Smith, and J. Saunders. "Synergetic cyto-toxicity of iodinated contrast agents and X-radiation". *Investigative Radiology*, Vol. 23, pp. S110–S113, 1988. [40](#)
- [Debi 09] W. Debinski and S. B. Tatter. "Convection-enhanced delivery for the treatment of brain tumors.". *Expert review of neurotherapeutics*, Vol. 9, No. 10, pp. 1519–27, Oct. 2009. [268](#)
- [Decr 07] Décret2007. "Décision du 22 novembre 2007 fixant les modalités du contrôle de qualité des scanographes". *Journal officiel de la république française*, 2007. [79](#), [147](#), [149](#), [150](#)
- [Dema 10] P. Deman, M. Edouard, S. Besse, M. Vautrin, H. Elleaume, J. F. Adam, and F. Esteve. "Synchrotron radiotherapy". *Revue De Medecine Interne*, Vol. 31, No. 8, pp. 586–589, 2010. [6](#), [26](#), [31](#), [267](#)
- [Dema 11] P. Deman, M. Vautrin, V. Stupar, E. L. Barbier, H. Elleaume, F. Esteve, and J. F. Adam. "Monochromatic minibeam radiotherapy : theoretical and experimental dosimetry for preclinical treatment plans.". *Physics in medicine and biology*, Vol. 56, No. 14, pp. 4465–80, July 2011. [31](#), [267](#)
- [Dema 12] P. Deman, M. Vautrin, M. Edouard, V. Stupar, L. Bobyk, R. Farion, H. Elleaume, C. Rémy, E. L. Barbier, F. Estève, and J.-F. Adam. "Monochromatic minibeam radiotherapy : from healthy tissue-sparing effect studies toward first experimental glioma bearing rats therapy.". *International journal of radiation oncology, biology, physics*, Vol. 82, No. 4, pp. e693–700, March 2012. [26](#), [31](#), [270](#)
- [Depu 02] T. Depuydt, A. Van Esch, and D. P. Huyskens. "A quantitative evaluation of IMRT dose distributions : refinement and clinical assessment of the gamma evaluation.". *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, Vol. 62, No. 3, pp. 309–19, March 2002. [249](#)

- [Dhaw 08] K. D. Dhawan AP, Huang HK. *Principles and Advanced Methods in Medical Imaging and Image Analysis*. World Scientific Publishing Company, 2008. [22](#), [86](#)
- [Dher 10] F. Dhermain. “[Role of perfusion, vascular permeability and anatomic MR imaging in radiation therapy for gliomas]”. *Bulletin du cancer*, Vol. 97, No. 7, pp. 753–8, July 2010. [13](#)
- [Dilm 92] F. A. Dilmanian. “Computed tomography with monochromatic x rays”. *American journal of physiologic imaging*, Vol. 7, No. 3-4, pp. 175–93, 1992. [32](#)
- [Dilm 97] F. A. Dilmanian, X. Y. Wu, E. C. Parsons, B. Ren, J. Kress, T. M. Button, L. D. Chapman, J. A. Coderre, F. Giron, D. Greenberg, D. J. Krus, Z. Liang, S. Marcovici, M. J. Petersen, C. T. Roque, M. Shleifer, D. N. Slatkin, W. C. Thomlinson, K. Yamamoto, and Z. Zhong. “Single-and dual-energy CT with monochromatic synchrotron x-rays”. *Physics in medicine and biology*, Vol. 42, No. 2, pp. 371–87, Feb. 1997. [38](#), [40](#)
- [Dole 12] T. A. Dolecek, J. M. Propp, N. E. Stroup, and C. Kruchko. “CBTRUS statistical report : primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009.”. *Neuro-oncology*, Vol. 14 Suppl 5, pp. v1–49, Nov. 2012. [5](#), [12](#)
- [Drev 02] A. Drevelegas. *Imaging of Brain Tumors with Histological Correlations*. Springer, 2002. [53](#), [117](#), [190](#)
- [Dris 11] B. Driscoll, H. Keller, and C. Coolens. “Development of a dynamic flow imaging phantom for dynamic contrast-enhanced CT”. *Medical Physics*, Vol. 38, No. 8, p. 4866, Aug. 2011. [19](#)
- [East 03] J. D. Eastwood and J. M. Provenzale. “Cerebral blood flow, blood volume, and vascular permeability of cerebral glioma assessed with dynamic CT perfusion imaging.”. *Neuroradiology*, Vol. 45, No. 6, pp. 373–6, June 2003. [18](#)
- [Ebra 08] B. Ebrahimi, S. D. Swanson, B. Mosadegh, and T. E. Chupp. “A perfusion phantom for quantitative medical imaging”. In : J. Hsieh and E. Samei, Eds., *Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers (SPIE) Conference Series*, pp. 69130W–69130W–8, March 2008. [19](#)
- [Ebra 10] B. Ebrahimi, S. D. Swanson, and T. E. Chupp. “A microfabricated phantom for quantitative MR perfusion measurements : validation of singular value decomposition deconvolution method.”. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, Vol. 57, No. 11, Nov. 2010. [19](#)
- [Edou 10] M. Edouard, D. Broggio, Y. Prezado, F. Esteve, H. Elleaume, and J. F. Adam. “Treatment plans optimization for contrast-enhanced synchrotron stereotactic radiotherapy”. *Medical Physics*, Vol. 37, No. 6, p. 2445, 2010. [7](#), [44](#), [45](#), [46](#), [51](#), [102](#), [115](#), [116](#), [192](#), [243](#), [267](#), [336](#)
- [Edyv 03] S. Edyvean. “Measurement of the Performance Characteristics of Diagnostic X-ray Systems used in Medicine, Report 32 Part IIF”. Tech. Rep., Institute of Physics and Engineering in Medicine and Biology, York, United Kingdom, 2003. [79](#), [147](#), [150](#)
- [Elle 00] H. Elleaume, S. Fiedler, F. Estève, B. Bertrand, A. M. Charvet, P. Berkvens, G. Berruyer, T. Brochard, G. Le Duc, C. Nemoz, M. Renier, P. Suortti, W. Thomlinson, and J. F. Le Bas. “First human transvenous coronary angiography at the European Synchrotron Radiation Facility.”. *Physics in medicine and biology*, Vol. 45, No. 9, pp. L39–43, Sep. 2000. [31](#)

- [Elle 02] H. Elleaume, A. M. Charvet, S. Corde, F. Esteve, and J. F. Le Bas. “Performance of computed tomography for contrast agent concentration measurements with monochromatic x-ray beams : comparison of K-edge versus temporal subtraction”. *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 47, No. 18, pp. 3369–3385, 2002. [31](#), [34](#), [38](#), [39](#), [40](#), [81](#)
- [Elle 99] H. Elleaume, A. Charvet, P. Berkvens, G. Berruyer, T. Brochard, Y. Dabin, M. Dominguez, A. Draperi, S. Fiedler, G. Goujon, G. Le Duc, M. Mattenet, C. Nemoz, M. Perez, M. Renier, C. Schulze, P. Spanne, P. Suortti, W. Thomlinson, F. Esteve, B. Bertrand, and J. Le Bas. “Instrumentation of the ESRF medical imaging facility”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, Vol. 428, No. 2-3, pp. 513–527, June 1999. [6](#), [31](#), [38](#), [39](#), [336](#)
- [Elli 07] S. K. Ellika, R. Jain, S. C. Patel, L. Scarpace, L. R. Schultz, J. P. Rock, and T. Mikelsen. “Role of perfusion CT in glioma grading and comparison with conventional MR imaging features.”. *AJNR. American journal of neuroradiology*, Vol. 28, No. 10, pp. 1981–7, 2007. [21](#)
- [Emam 13] B. Emami. “Tolerance of Normal Tissue to Therapeutic Radiation”. Tech. Rep. 1, Reports of Radiotherapy and Oncology, Apr. 2013. [5](#), [225](#)
- [Emam 91] B. Emami, J. Lyman, A. Brown, L. Coia, M. Goitein, J. E. Munzenrider, B. Shank, L. J. Solin, and M. Wesson. “Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation.”. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, Vol. 21, No. 1, pp. 109–22, May 1991. [5](#), [225](#)
- [ESRF] ESRF Operation Group. “Operating Modes at the ESRF”. <http://www.esrf.eu/Accelerators/Operation/Modes/>, urldate = 09/07/14. [31](#)
- [ESRF 14] ESRF Communication Group. “Accelerator and X-ray Source”. *ESRF Highlights 2013*, p. 131, Feb. 2014. [31](#)
- [Essi 03] M. Essig, M. Waschkes, F. Wenz, J. Debus, H. R. Hentrich, and M. V. Knopp. “Assessment of brain metastases with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging : initial results.”. *Radiology*, Vol. 228, No. 1, pp. 193–9, July 2003. [22](#)
- [Ezze 09] G. A. Ezzell, J. W. Burmeister, N. Dogan, T. J. LoSasso, J. G. Mechalakos, D. Mihailidis, A. Molineu, J. R. Palta, C. R. Ramsey, B. J. Salter, J. Shi, P. Xia, N. J. Yue, and Y. Xiao. “IMRT commissioning : Multiple institution planning and dosimetry comparisons, a report from AAPM Task Group 119”. *Medical Physics*, Vol. 36, No. 11, p. 5359, Oct. 2009. [249](#)
- [Fahr 31] R. Fahraus and T. Lindqvist. “THE VISCOSITY OF THE BLOOD IN NARROW CAPILLARY TUBES”. *Am J Physiol – Legacy Content*, Vol. 96, No. 3, pp. 562–568, March 1931. [69](#)
- [Fedo 12] A. Fedorov, R. Beichel, J. Kalpathy-Cramer, J. Finet, J.-C. Fillion-Robin, S. Pujol, C. Bauer, D. Jennings, F. Fennessy, M. Sonka, J. Buatti, S. Aylward, J. V. Miller, S. Pieper, and R. Kikinis. “3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network.”. *Magnetic resonance imaging*, Vol. 30, No. 9, pp. 1323–41, Nov. 2012. [183](#)
- [Feuv 06] L. Feuvret, G. Noël, J.-J. Mazon, and P. Bey. “Conformity index : a review.”. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, Vol. 64, No. 2, pp. 333–42, Feb. 2006. [227](#)

- [Fish 07] J. L. Fisher, J. A. Schwartzbaum, M. Wrensch, and J. L. Wiemels. "Epidemiology of brain tumors.". *Neurologic clinics*, Vol. 25, No. 4, pp. 867–90, vii, Nov. 2007. [12](#)
- [Flei 99] D. Fleischmann and K. Hittmair. "Mathematical analysis of arterial enhancement and optimization of bolus geometry for CT angiography using the discrete fourier transform.". *Journal of computer assisted tomography*, Vol. 23, No. 3, pp. 474–84, 1999. [66](#)
- [Fleu 10] B. Fleury and M. Lapeyre. "[Tolerance of normal tissues to radiation therapy : ear]". *Cancer radiothérapie : journal de la Société française de radiothérapie oncologique*, Vol. 14, No. 4-5, pp. 284–9, July 2010. [225](#)
- [Flic 92] J. C. Flickinger, L. D. Lunsford, D. Kondziolka, A. H. Maitz, A. H. Epstein, S. R. Simons, and A. Wu. "Radiosurgery and brain tolerance - an analysis of neurodiagnostic imaging changes after Gamma-Knife radiosurgery for arteriovenous-malformations". *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, Vol. 23, No. 1, pp. 19–26, 1992. [5](#)
- [Folk 71] J. Folkman. "Tumor angiogenesis : therapeutic implications.". *The New England journal of medicine*, Vol. 285, No. 21, pp. 1182–6, Nov. 1971. [14](#)
- [Fort 05] D. Fortin, A. Desjardins, A. Benko, T. Niyonsega, and M. Boudrias. "Enhanced chemotherapy delivery by intraarterial infusion and blood-brain barrier disruption in malignant brain tumors : the Sherbrooke experience.". *Cancer*, Vol. 103, No. 12, pp. 2606–15, June 2005. [17](#), [117](#)
- [Fort 07] D. Fortin, C. Gendron, M. Boudrias, and M.-P. Garant. "Enhanced chemotherapy delivery by intraarterial infusion and blood-brain barrier disruption in the treatment of cerebral metastasis.". *Cancer*, Vol. 109, No. 4, pp. 751–60, Feb. 2007. [17](#), [117](#)
- [Four 09] A. Fouras, M. J. Kitchen, S. Dubsky, R. A. Lewis, S. B. Hooper, and K. Hourigan. "The past, present, and future of x-ray technology for in vivo imaging of function and form". *Journal of Applied Physics*, Vol. 105, No. 10, p. 102009, May 2009. [31](#)
- [Fox 91] P. T. Fox. "Physiological ROI definition by image subtraction.". *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, Vol. 11, No. 2, pp. A79–82, March 1991. [22](#)
- [Galb 02] S. M. Galbraith, M. A. Lodge, N. J. Taylor, G. J. S. Rustin, S. r. Bentzen, J. J. Stirling, and A. R. Padhani. "Reproducibility of dynamic contrast-enhanced MRI in human muscle and tumours : comparison of quantitative and semi-quantitative analysis.". *NMR in biomedicine*, Vol. 15, No. 2, pp. 132–42, Apr. 2002. [19](#)
- [Galb 09] C. J. Galbán, T. L. Chenevert, C. R. Meyer, C. Tsien, T. S. Lawrence, D. A. Hamstra, L. Junck, P. C. Sundgren, T. D. Johnson, D. J. Ross, A. Rehemtulla, and B. D. Ross. "The parametric response map is an imaging biomarker for early cancer treatment outcome.". *Nature medicine*, Vol. 15, No. 5, pp. 572–6, May 2009. [23](#)
- [Gies 99] M. Gies, W. A. Kalender, H. Wolf, and C. Suess. "Dose reduction in CT by anatomically adapted tube current modulation. I. Simulation studies.". *Medical physics*, Vol. 26, No. 11, pp. 2235–47, Nov. 1999. [118](#)
- [Gobb 91] G. T. Gobbel, C. E. Cann, and J. R. Fike. "Measurement of regional cerebral blood flow using ultrafast computed tomography. Theoretical aspects". *Stroke*, Vol. 22, No. 6, pp. 768–771, June 1991. [19](#)

- [Goh 05] V. Goh, S. Halligan, J.-A. Hugill, L. Gartner, and C. I. Bartram. “Quantitative colorectal cancer perfusion measurement using dynamic contrast-enhanced multidetector-row computed tomography : effect of acquisition time and implications for protocols.”. *Journal of computer assisted tomography*, Vol. 29, No. 1, pp. 59–63, 2005. 65
- [Goh 07] V. Goh, S. Halligan, and C. I. Bartram. “Quantitative tumor perfusion assessment with multidetector CT : are measurements from two commercial software packages interchangeable ?”. *Radiology*, Vol. 242, No. 3, pp. 777–82, March 2007. 19
- [Grav 13] Y. J. Graves, X. Jia, and S. B. Jiang. “Effect of statistical fluctuation in Monte Carlo based photon beam dose calculation on gamma index evaluation.”. *Physics in medicine and biology*, Vol. 58, No. 6, pp. 1839–53, March 2013. 264
- [Gree 02] H. Greess, A. Nömayr, H. Wolf, U. Baum, M. Lell, B. Böwing, W. Kalender, and W. A. Bautz. “Dose reduction in CT examination of children by an attenuation-based on-line modulation of tube current (CARE Dose).”. *European radiology*, Vol. 12, No. 6, pp. 1571–6, June 2002. 118
- [Grim 11] J. Grimm, T. LaCouture, R. Croce, I. Yeo, Y. Zhu, and J. Xue. “Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy.”. *Journal of applied clinical medical physics / American College of Medical Physics*, Vol. 12, No. 2, p. 3368, Jan. 2011. 225
- [Guil 10] D. J. Guillaume, N. D. Doolittle, S. Gahramanov, N. A. Hedrick, J. B. Delashaw, and E. A. Neuwelt. “Intra-arterial chemotherapy with osmotic blood-brain barrier disruption for aggressive oligodendroglial tumors : results of a phase I study.”. *Neurosurgery*, Vol. 66, No. 1, pp. 48–58 ; discussion 58, Jan. 2010. 17, 117
- [Habe 10] S. Haberer, A. Assouline, and J.-J. Mazeron. “[Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy : brain and hypophysis]”. *Cancer radiothérapie : journal de la Société française de radiothérapie oncologique*, Vol. 14, No. 4-5, pp. 263–8, July 2010. 225
- [Hain 04] J. F. Hainfeld, D. N. Slatkin, and H. M. Smilowitz. “The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice.”. *Physics in medicine and biology*, Vol. 49, No. 18, pp. N309–15, Sep. 2004. 244, 268
- [Hain 08] J. F. Hainfeld, F. A. Dilmanian, D. N. Slatkin, and H. M. Smilowitz. “Radiotherapy enhancement with gold nanoparticles.”. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, Vol. 60, No. 8, pp. 977–85, Aug. 2008. 244, 268
- [Hain 13] J. F. Hainfeld, H. M. Smilowitz, M. J. O’Connor, F. A. Dilmanian, and D. N. Slatkin. “Gold nanoparticle imaging and radiotherapy of brain tumors in mice.”. *Nanomedicine (London, England)*, Vol. 8, No. 10, pp. 1601–9, Oct. 2013. 17, 244, 268
- [Hala 13] L. M. Halasz and J. K. Rockhill. “Stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for brain metastases.”. *Surgical neurology international*, Vol. 4, No. Suppl 4, pp. S185–91, Jan. 2013. 6
- [Hamb 03] L. M. Hamberg, J. T. Rhea, G. J. Hunter, and J. H. Thrall. “Multi-detector row CT : radiation dose characteristics.”. *Radiology*, Vol. 226, No. 3, pp. 762–72, March 2003. 80
- [Hamm] A. Hammersley. “High Speed Tomography (HST)”. <http://www.esrf.eu/computing/scientific/HST/>. 175
- [Han 01] J. K. Han, B. I. Choi, A. Y. Kim, and S. J. Kim. “Contrast media in abdominal computed tomography : optimization of delivery methods.”. *Korean journal of radiology : official journal of the Korean Radiological Society*, Vol. 2, No. 1, pp. 28–36, 2001. 66

- [Harm 98] W. B. Harms, D. A. Low, J. W. Wong, and J. A. Purdy. "A software tool for the quantitative evaluation of 3D dose calculation algorithms". *Medical Physics*, Vol. 25, No. 10, p. 1830, Oct. 1998. [249](#)
- [Hart 03] M. Hartmann, S. Heiland, I. Harting, V. M. Tronnier, C. Sommer, R. Ludwig, and K. Sartor. "Distinguishing of primary cerebral lymphoma from high-grade glioma with perfusion-weighted magnetic resonance imaging.". *Neuroscience letters*, Vol. 338, No. 2, pp. 119–22, Feb. 2003. [21](#)
- [Hata 75] A. Hatam, U. Bergvall, R. Lewander, S. Larsson, and M. Lind. "Contrast medium enhancement with time in computer tomography. Differential diagnosis of intracranial lesions.". *Acta radiologica. Supplementum*, Vol. 346, pp. 63–81, Jan. 1975. [55](#), [66](#), [117](#), [118](#), [337](#)
- [Hira 05a] M. Hirata, K. Murase, Y. Sugawara, T. Nanjo, and T. Mochizuki. "A method for reducing radiation dose in cerebral CT perfusion study with variable scan schedule.". *Radiation medicine*, Vol. 23, No. 3, pp. 162–9, May 2005. [118](#)
- [Hira 05b] M. Hirata, Y. Sugawara, Y. Fukutomi, K. Oomoto, K. Murase, H. Miki, and T. Mochizuki. "Measurement of radiation dose in cerebral CT perfusion study.". *Radiation medicine*, Vol. 23, No. 2, pp. 97–103, March 2005. [66](#), [80](#)
- [Hira 05c] M. Hirata, Y. Sugawara, K. Murase, H. Miki, and T. Mochizuki. "Evaluation of optimal scan duration and end time in cerebral CT perfusion study.". *Radiation medicine*, Vol. 23, No. 5, pp. 351–63, Aug. 2005. [118](#)
- [Hoch 80] F. H. Hochberg and A. Pruitt. "Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma.". *Neurology*, Vol. 30, No. 9, pp. 907–11, Sep. 1980. [6](#), [25](#)
- [Hoff 80] H. J. Hoffman, L. Becker, and M. A. Craven. "A clinically and pathologically distinct group of benign brain stem gliomas.". *Neurosurgery*, Vol. 7, No. 3, pp. 243–8, Sep. 1980. [13](#)
- [Hogs 84] K. R. Hogstrom, M. D. Mills, J. A. Meyer, J. R. Palta, D. E. Mellenberg, R. T. Meoz, and R. S. Fields. "Dosimetric evaluation of a pencil-beam algorithm for electrons employing a two-dimensional heterogeneity correction.". *International journal of radiation oncology, biology, physics*, Vol. 10, No. 4, pp. 561–9, Apr. 1984. [249](#)
- [Hors 09] M. A. Horsfield, J. S. Thornton, A. Gill, H. R. Jager, A. N. Priest, and B. Morgan. "A functional form for injected MRI Gd-chelate contrast agent concentration incorporating recirculation, extravasation and excretion.". *Physics in medicine and biology*, Vol. 54, No. 9, pp. 2933–49, May 2009. [69](#)
- [Houn 73] G. N. Hounsfield. "Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system.". *The British journal of radiology*, Vol. 46, No. 552, pp. 1016–22, Dec. 1973. [55](#)
- [Howa 10] S. J. Howarth and J. P. Callaghan. "Quantitative assessment of the accuracy for three interpolation techniques in kinematic analysis of human movement.". *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*, Vol. 13, No. 6, pp. 847–55, Dec. 2010. [183](#)
- [Hsie 04] J. Hsieh, Y. Wei, and G. Wang. "Fractional scan algorithms for low-dose perfusion CT". *Medical Physics*, Vol. 31, No. 5, p. 1254, Apr. 2004. [118](#)
- [Hube 01] J. D. Huber, R. D. Egleton, and T. P. Davis. "Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions in the blood-brain barrier.". *Trends in neurosciences*, Vol. 24, No. 12, pp. 719–25, Dec. 2001. [16](#)

- [Huda 00] W. Huda, E. M. Scalzetti, and G. Levin. "Technique factors and image quality as functions of patient weight at abdominal CT.". *Radiology*, Vol. 217, No. 2, pp. 430–5, Nov. 2000. [66](#)
- [Hunt 98] G. J. Hunter, L. M. Hamberg, J. A. Ponzo, F. R. Huang-Hellinger, P. P. Morris, J. Rabinov, J. Farkas, M. H. Lev, P. W. Schaefer, C. S. Ogilvy, L. Schwamm, F. S. Buonanno, W. J. Koroshetz, G. L. Wolf, and R. G. González. "Assessment of cerebral perfusion and arterial anatomy in hyperacute stroke with three-dimensional functional CT : early clinical results.". *AJNR. American journal of neuroradiology*, Vol. 19, No. 1, pp. 29–37, Jan. 1998. [19](#), [65](#)
- [Hyny 01] K. Hynynen, N. McDannold, N. Vykhodtseva, and F. A. Jolesz. "Noninvasive MR imaging-guided focal opening of the blood-brain barrier in rabbits.". *Radiology*, Vol. 220, No. 3, pp. 640–6, Sep. 2001. [17](#), [117](#)
- [Hyny 05] K. Hynynen, N. McDannold, N. A. Sheikov, F. A. Jolesz, and N. Vykhodtseva. "Local and reversible blood-brain barrier disruption by noninvasive focused ultrasound at frequencies suitable for trans-skull sonications.". *NeuroImage*, Vol. 24, No. 1, pp. 12–20, Jan. 2005. [17](#), [117](#)
- [Ibar 05] M. Ibaraki, E. Shimosegawa, H. Toyoshima, K. Ishigame, H. Ito, K. Takahashi, S. Miura, and I. Kanno. "Effect of Regional Tracer Delay on CBF in Healthy Subjects Measured with Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced MRI : Comparison with 15O-PET". *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, Vol. 4, No. 1, pp. 27–34, Aug. 2005. [68](#)
- [ICRU 87] ICRU. "Use of computers in external beam radiotherapy procedures with high energy photons and electrons, ICRU report no. 42.". Tech. Rep., International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), Bethesda, Maryland, 1987. [249](#)
- [ICRU 92] ICRU. "Photon, electron, proton and neutron interaction data for body tissues, ICRU report no. 46.". Tech. Rep., International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), Bethesda, Maryland, 1992. [249](#)
- [Inst 08] I. Institut Universitaire de radiophysique appliquée and Haute école cantonale vaudoise de la santé. *Cours de radiophysique médicale : tomodensitométrie*. Institut Universitaire de radiophysique appliquée, Lausanne, 2008. [36](#), [161](#), [336](#), [342](#)
- [Inst 10] Institute of Physics and Engineering in Medicine. "Measurement of the Performance Characteristics of Diagnostic X-Ray Systems : Digital Imaging Systems, Report 32 Part VII". Tech. Rep., Institute of Physics and Engineering in Medicine, York, United Kingdom, 2010. [152](#)
- [IQWo] "IQWorks.org". <http://wiki.iqworks.org/Main>. [145](#)
- [Iwam 87] K. S. Iwamoto, S. T. Cochran, J. Winter, E. Holburt, R. T. Higashida, and A. Norman. "Radiation-dose enhancement therapy with Iodine in rabbit VX-2 brain tumors". *Radiotherapy and Oncology*, Vol. 8, No. 2, pp. 161–170, 1987. [6](#), [42](#)
- [Iwam 90] K. S. Iwamoto, A. Norman, A. R. Kagan, M. Wollin, A. Olch, J. Bellotti, M. Ingram, and R. G. Skillen. "The CT scanner as a therapy machine". *Radiotherapy and Oncology*, Vol. 19, No. 4, pp. 337–343, 1990. [42](#)
- [Iwam 93] K. S. Iwamoto, A. Norman, D. B. Freshwater, M. Ingram, and R. G. Skillen. "Diagnosis and treatment of spontaneous canine brain tumors with a CT scanner.". *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, Vol. 26, No. 1, pp. 76–8, Jan. 1993. [42](#)

- [Iyer 06] A. K. Iyer, G. Khaled, J. Fang, and H. Maeda. "Exploiting the enhanced permeability and retention effect for tumor targeting." *Drug discovery today*, Vol. 11, No. 17-18, pp. 812-8, Sep. 2006. [16](#), [17](#), [335](#)
- [Jack 01] A. Jackson, A. Kassner, X. P. Zhu, and K. L. Li. "Reproducibility of T2* blood volume and vascular tortuosity maps in cerebral gliomas." *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, Vol. 14, No. 5, pp. 510-6, Nov. 2001. [19](#), [21](#)
- [Jack 03] A. Jackson, G. C. Jayson, K. L. Li, X. P. Zhu, D. R. Checkley, J. J. L. Tessier, and J. C. Waterton. "Reproducibility of quantitative dynamic contrast-enhanced MRI in newly presenting glioma." *The British journal of radiology*, Vol. 76, No. 903, pp. 153-62, March 2003. [19](#)
- [Jain 07a] R. Jain, L. Scarpance, S. Ellika, L. R. Schultz, J. P. Rock, M. L. Rosenblum, S. C. Patel, T.-Y. Lee, and T. Mikkelsen. "First-pass perfusion computed tomography : initial experience in differentiating recurrent brain tumors from radiation effects and radiation necrosis." *Neurosurgery*, Vol. 61, No. 4, pp. 778-86 ; discussion 786-7, Oct. 2007. [21](#)
- [Jain 07b] R. K. Jain, E. di Tomaso, D. G. Duda, J. S. Loeffler, A. G. Sorensen, and T. T. Batchelor. "Angiogenesis in brain tumours." *Nature reviews. Neuroscience*, Vol. 8, No. 8, pp. 610-22, Aug. 2007. [16](#), [17](#)
- [Jain 08] R. Jain, S. K. Ellika, L. Scarpance, L. R. Schultz, J. P. Rock, J. Gutierrez, S. C. Patel, J. Ewing, and T. Mikkelsen. "Quantitative estimation of permeability surface-area product in astroglial brain tumors using perfusion CT and correlation with histopathologic grade." *AJNR. American journal of neuroradiology*, Vol. 29, No. 4, pp. 694-700, Apr. 2008. [17](#), [21](#)
- [Jain 10] R. Jain, S. Ellika, N. L. Lehman, L. Scarpance, L. R. Schultz, J. P. Rock, M. Rosenblum, and T. Mikkelsen. "Can permeability measurements add to blood volume measurements in differentiating tumefactive demyelinating lesions from high grade gliomas using perfusion CT ?". *Journal of neuro-oncology*, Vol. 97, No. 3, pp. 383-8, May 2010. [21](#)
- [Jain 11] R. Jain. "Perfusion CT imaging of brain tumors : an overview." *AJNR. American journal of neuroradiology*, Vol. 32, No. 9, pp. 1570-7, Oct. 2011. [13](#), [18](#), [19](#), [21](#), [267](#)
- [Jain 12] S. Jain, D. G. Hirst, and J. M. O'Sullivan. "Gold nanoparticles as novel agents for cancer therapy." *The British journal of radiology*, Vol. 85, No. 1010, pp. 101-13, Feb. 2012. [268](#)
- [Joens 03] H. Joensuu, L. Kankaanranta, T. Seppala, I. Auterinen, M. Kallio, M. Kulvik, J. Laakso, J. Vahatalo, M. Kortensniemi, P. Kotiluoto, T. Seren, J. Karila, A. Brander, E. Jarviluoma, P. Rynananen, A. Paetau, I. Ruokonen, H. Minn, M. Tenhunen, J. Jaakelainen, M. Farkkila, and S. Savolainen. "Boron neutron capture therapy of brain tumors : clinical trials at the Finnish facility using boronophenylalanine". *Journal of Neuro-Oncology*, Vol. 62, No. 1, pp. 123-134, 2003. [26](#)
- [John 13] N. S. John de Groot, Jay S. Loeffler, Daniel P. Cahill. "Primary and Metastatic Brain Tumors - Cancer Network". *Cancer Network*, May 2013. [5](#), [12](#), [13](#), [14](#), [24](#), [25](#)
- [John 66] J. A. Johnson and T. A. Wilson. "A model for capillary exchange". *American Journal of Physiology*, Vol. 210, No. 6, pp. 1299-&, 1966. [19](#), [62](#), [132](#), [269](#)

- [Joll 99] P. Jolliet-Riant and J. P. Tillement. “Drug transfer across the blood-brain barrier and improvement of brain delivery.”. *Fundamental & clinical pharmacology*, Vol. 13, No. 1, pp. 16–26, Jan. 1999. [17](#)
- [Joub 05] A. Joubert, M. C. Biston, C. Boudou, J. L. Ravanat, T. Brochard, A. M. Charvet, F. Esteve, J. Balosso, and N. Foray. “Irradiation in presence of iodinated contrast agent results in radiosensitization of endothelial cells : Consequences for computed tomography therapy”. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, Vol. 62, No. 5, pp. 1486–1496, 2005. [7](#), [44](#), [242](#)
- [Judy 95] Judy P F. *Evaluating Computed Tomography Image Quality in Medical CT & Ultrasound : Current Technology and Applications*, AAPM June 1995 Summer School. Advanced Medical Publishing, 1995. [147](#)
- [Kale 14] W. A. Kalender. “Dose in x-ray computed tomography.”. *Physics in medicine and biology*, Vol. 59, No. 3, pp. R129–R150, Jan. 2014. [79](#), [118](#)
- [Kale 99] W. A. Kalender, H. Wolf, and C. Suess. “Dose reduction in CT by anatomically adapted tube current modulation. II. Phantom measurements.”. *Medical physics*, Vol. 26, No. 11, pp. 2248–53, Nov. 1999. [118](#)
- [Kata 12] T. Kataria, K. Sharma, V. Subramani, K. P. Karrthick, and S. S. Bisht. “Homogeneity Index : An objective tool for assessment of conformal radiation treatments.”. *Journal of medical physics / Association of Medical Physicists of India*, Vol. 37, No. 4, pp. 207–13, Oct. 2012. [228](#)
- [Kemp 04] E. M. Kemper, W. Boogerd, I. Thuis, J. H. Beijnen, and O. van Tellingen. “Modulation of the blood-brain barrier in oncology : therapeutic opportunities for the treatment of brain tumours ?”. *Cancer treatment reviews*, Vol. 30, No. 5, pp. 415–23, Aug. 2004. [17](#)
- [Kenn 07] M. K. Kenneth Miles, James D. Eastwood. *Multidetector Computed Tomography in Cerebrovascular Disease : CT Perfusion Imaging*. CRC Press, 2007. [63](#)
- [Kers 06] L. E. Kershaw and D. L. Buckley. “Precision in measurements of perfusion and microvascular permeability with T1-weighted dynamic contrast-enhanced MRI.”. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 56, No. 5, pp. 986–92, Nov. 2006. [19](#)
- [Kim 08] S. M. Kim, Y. B. Cho, M. A. Haider, M. Milosevic, and I. W. T. Yeung. “Multiphasic contrast injection for improved precision of parameter estimates in functional CT.”. *Medical physics*, Vol. 35, No. 12, pp. 5921–33, Dec. 2008. [70](#), [133](#)
- [Kim 09] S. M. Kim, M. A. Haider, M. Milosevic, and I. W. T. Yeung. “Interindividual variability of arterial impulse response to intravenous injection of nonionic contrast agent (Iohexol) in DCE-CT study.”. *Medical physics*, Vol. 36, No. 10, pp. 4791–802, Oct. 2009. [66](#), [70](#), [118](#), [133](#), [134](#), [268](#)
- [Kim 11] Y.-J. Kim, K. H. Cho, J.-Y. Kim, Y. K. Lim, H. S. Min, S. H. Lee, H. J. Kim, H. S. Gwak, H. Yoo, and S. H. Lee. “Single-dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases.”. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, Vol. 81, No. 2, pp. 483–9, Oct. 2011. [133](#)
- [Klot 99] E. Klotz and M. König. “Perfusion measurements of the brain : using dynamic CT for the quantitative assessment of cerebral ischemia in acute stroke.”. *European journal of radiology*, Vol. 30, No. 3, pp. 170–84, June 1999. [19](#)

- [Knop 99] E. A. Knopp, S. Cha, G. Johnson, A. Mazumdar, J. G. Golfinos, D. Zagzag, D. C. Miller, P. J. Kelly, and I. I. Kricheff. "Glial neoplasms : dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging.". *Radiology*, Vol. 211, No. 3, pp. 791–8, June 1999. [21](#)
- [Lais 03] J. Laissue. "Preclinical Microbeam Radiation Therapy (MRT) : Concepts Experiments". In : *Medical Application Workshop*, p. Available at : <http://www.pathology.unibe.ch/Forsch>, Melbourne, Australia, 2003. [26](#), [31](#)
- [Lais 99] J. A. Laissue, N. Lyubimova, H. P. Wagner, D. W. Archer, D. N. Slatkin, M. Di Michiel, C. Nemoz, M. Renier, E. Bräuer-Krisch, P. O. Spanne, J.-O. Gebbers, K. Dixon, and H. Blattmann. "Microbeam radiation therapy". In : *Proc. Of SPIE*, pp. 38–45, Denver, USA, 1999. [26](#), [31](#), [267](#)
- [Lang 64] E. F. Lang and J. Slater. "Metastatic Brain Tumors : Results of Surgical and Non-surgical Treatment.". *The Surgical clinics of North America*, Vol. 44, pp. 865–72, June 1964. [14](#)
- [Law 03] M. Law, S. Yang, H. Wang, J. S. Babb, G. Johnson, S. Cha, E. A. Knopp, and D. Zagzag. "Glioma grading : sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging.". *AJNR. American journal of neuroradiology*, Vol. 24, No. 10, pp. 1989–98, 2003. [21](#)
- [Law 07] M. Law, R. Young, J. Babb, E. Pollack, and G. Johnson. "Histogram Analysis versus Region of Interest Analysis of Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion MR Imaging Data in the Grading of Cerebral Gliomas". *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, Vol. 28, No. 4, pp. 761–766, Apr. 2007. [22](#), [23](#)
- [Law 08] M. Law, R. J. Young, J. S. Babb, N. Peccerelli, S. Chheang, M. L. Gruber, D. C. Miller, J. G. Golfinos, D. Zagzag, and G. Johnson. "Gliomas : predicting time to progression or survival with cerebral blood volume measurements at dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging.". *Radiology*, Vol. 247, No. 2, pp. 490–8, May 2008. [22](#)
- [Le B 05] J.-F. Le Bas, S. Grand, S. Kremer, I. Tropres, Z. Jiang, A. Krainik, C. Remy, F. Berger, and A.-L. Benabid. "[Perfusion MR imaging for initial diagnosis and follow-up of brain tumors]". *Neuro-Chirurgie*, Vol. 51, No. 3-4 Pt 2, pp. 287–98, Sep. 2005. [21](#)
- [Le B 95] J. F. Le Bas, A. M. Charvet, H. Elleaume, B. Bertrand, F. Esteve, P. Spanne, and P. Suortti. "[A new X-ray source for medical imaging and radiotherapy research : synchrotron radiation]". *Bulletin du cancer*, Vol. 82 Suppl 5, pp. 544s–548s, Dec. 1995. [31](#)
- [Le D 11] G. Le Duc, I. Miladi, C. Alric, P. Mowat, E. Bräuer-Krisch, A. Bouchet, E. Khalil, C. Billotey, M. Janier, F. Lux, T. Epicier, P. Perriat, S. Roux, and O. Tillement. "Toward an image-guided microbeam radiation therapy using gadolinium-based nanoparticles.". *ACS nano*, Vol. 5, No. 12, pp. 9566–74, Dec. 2011. [268](#)
- [Leac 05] M. O. Leach, K. M. Brindle, J. L. Evelhoch, J. R. Griffiths, M. R. Horsman, A. Jackson, G. C. Jayson, I. R. Judson, M. V. Knopp, R. J. Maxwell, D. McIntyre, A. R. Padhani, P. Price, R. Rathbone, G. J. Rustin, P. S. Tofts, G. M. Tozer, W. Vennart, J. C. Waterton, S. R. Williams, and P. Workman. "The assessment of antiangiogenic and antivascular therapies in early-stage clinical trials using magnetic resonance imaging : issues and recommendations.". *British journal of cancer*, Vol. 92, No. 9, pp. 1599–610, May 2005. [22](#)

- [Lee 02] T.-Y. Lee. "Functional CT : physiological models". *Trends in Biotechnology*, Vol. 20, No. 8, pp. S3–S10, Aug. 2002. [19](#), [63](#), [64](#), [132](#), [269](#), [338](#)
- [Lee 03] T. Y. Lee, T. G. Purdie, and E. Stewart. "CT imaging of angiogenesis". *Quarterly Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 47, No. 3, pp. 171–187, 2003. [62](#)
- [Lee 04] T.-Y. Lee, V. Belesky, P. Kalapos, D. Lee, V. Hachinski, D. Spence, and R. E. Latchaw. "CT Perfusion Imaging in Cerebral Ischemia". *Stroke*, Vol. 36, No. 1, pp. 1–3, Dec. 2004. [18](#)
- [Lee 90] T. Y. Lee, R. J. Ellis, P. B. Dunscombe, B. McClarty, D. I. Hodson, M. A. Kroeker, and J. Bews. "Quantitative computed tomography of the brain with xenon enhancement : a phantom study with the GE9800 scanner". *Physics in medicine and biology*, Vol. 35, No. 7, pp. 925–35, July 1990. [66](#)
- [Legg 99] D. A. Leggett, K. A. Miles, and B. B. Kelley. "Blood-brain barrier and blood volume imaging of cerebral glioma using functional CT : a pictorial review.". *European journal of radiology*, Vol. 30, No. 3, pp. 185–90, June 1999. [21](#)
- [Lev 04] M. H. Lev, Y. Ozsunar, J. W. Henson, A. A. Rasheed, G. D. Barest, G. R. Harsh, M. M. Fitzek, E. A. Chiocca, J. D. Rabinov, A. N. Csavoy, B. R. Rosen, F. H. Hochberg, P. W. Schaefer, and R. G. Gonzalez. "Glial tumor grading and outcome prediction using dynamic spin-echo MR susceptibility mapping compared with conventional contrast-enhanced MR : confounding effect of elevated rCBV of oligodendrogliomas [corrected]". *AJNR. American journal of neuroradiology*, Vol. 25, No. 2, pp. 214–21, Feb. 2004. [21](#)
- [Lev 98] M. Lev and F. Hochberg. "Perfusion Magnetic Resonance Imaging to Assess Brain Tumor Responses to New Therapies.". *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*, Vol. 5, No. 2, pp. 115–123, March 1998. [21](#), [267](#)
- [Lewa 78] R. Lewander, M. Bergström, and U. Bergvall. "Contrast enhancement of cranial lesions in computed tomography.". *Acta radiologica : diagnosis*, Vol. 19, No. 4, pp. 529–52, Jan. 1978. [56](#), [57](#), [60](#), [115](#), [118](#), [337](#)
- [Lewa 79] R. Lewander. "Contrast enhancement with time in gliomas. Stereotactic computer tomography following contrast medium infusion.". *Acta radiologica : diagnosis*, Vol. 20, No. 5, pp. 689–72, Jan. 1979. [58](#), [60](#), [115](#), [118](#), [337](#)
- [Loma 03] N. J. Lomax and S. G. Scheib. "Quantifying the degree of conformity in radiosurgery treatment planning.". *International journal of radiation oncology, biology, physics*, Vol. 55, No. 5, pp. 1409–19, Apr. 2003. [228](#)
- [Loui 07] D. N. Louis, H. Ohgaki, O. D. Wiestler, W. K. Cavenee, P. C. Burger, A. Jouvet, B. W. Scheithauer, and P. Kleihues. "The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system.". *Acta neuropathologica*, Vol. 114, No. 2, pp. 97–109, Aug. 2007. [13](#)
- [Low 03] D. A. Low and J. F. Dempsey. "Evaluation of the gamma dose distribution comparison method". *Medical Physics*, Vol. 30, No. 9, p. 2455, Aug. 2003. [249](#), [250](#)
- [Low 98] D. A. Low, W. B. Harms, S. Mutic, and J. A. Purdy. "A technique for the quantitative evaluation of dose distributions". *Medical Physics*, Vol. 25, No. 5, p. 656, May 1998. [249](#)
- [Lude 00] L. Lüdemann, B. Hamm, and C. Zimmer. "Pharmacokinetic analysis of glioma compartments with dynamic Gd-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging.". *Magnetic resonance imaging*, Vol. 18, No. 10, pp. 1201–14, Dec. 2000. [21](#)

-
- [Lude 01] L. Lüdemann, W. Grieger, R. Wurm, M. Budzisch, B. Hamm, and C. Zimmer. “Comparison of dynamic contrast-enhanced MRI with WHO tumor grading for gliomas.”. *European radiology*, Vol. 11, No. 7, pp. 1231–41, Jan. 2001. [21](#)
- [Ma 12] J. Ma, H. Zhang, Y. Gao, J. Huang, Z. Liang, Q. Feng, and W. Chen. “Iterative image reconstruction for cerebral perfusion CT using a pre-contrast scan induced edge-preserving prior.”. *Physics in medicine and biology*, Vol. 57, No. 22, pp. 7519–42, Nov. 2012. [118](#)
- [Maed 93] M. Maeda, S. Itoh, H. Kimura, T. Iwasaki, N. Hayashi, K. Yamamoto, Y. Ishii, and T. Kubota. “Tumor vascularity in the brain : evaluation with dynamic susceptibility-contrast MR imaging.”. *Radiology*, Vol. 189, No. 1, pp. 233–8, Oct. 1993. [21](#)
- [Mah 89] E. Mah, J. Antolak, J. W. Scrimger, and J. J. Battista. “Experimental evaluation of a 2D and 3D electron pencil beam algorithm”. *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 34, No. 9, pp. 1179–1194, Sep. 1989. [248](#)
- [Marc 10] V. Marchand and R. Dendale. “[Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy : eye structures]”. *Cancer radiothérapie : journal de la Société française de radiothérapie oncologique*, Vol. 14, No. 4-5, pp. 277–83, July 2010. [225](#)
- [Mayl 07] P. Mayles, A. Nahum, and J. Rosenwald. *Handbook of Radiotherapy Physics : Theory and Practice*. Vol. 8, CRC Press, 2007. [226](#)
- [McCo 04] C. H. McCollough, M. R. Bruesewitz, M. F. McNitt-Gray, K. Bush, T. Ruckdeschel, J. T. Payne, J. A. Brink, and R. K. Zeman. “The phantom portion of the American College of Radiology (ACR) computed tomography (CT) accreditation program : practical tips, artifact examples, and pitfalls to avoid.”. *Medical physics*, Vol. 31, No. 9, pp. 2423–42, Sep. 2004. [152](#)
- [Meij 01] E. H. Meijering, W. J. Niessen, and M. A. Viergever. “Quantitative evaluation of convolution-based methods for medical image interpolation.”. *Medical image analysis*, Vol. 5, No. 2, pp. 111–26, June 2001. [183](#)
- [Meij 89] J. W. Meijs, O. W. Weier, M. J. Peters, and A. van Oosterom. “On the numerical accuracy of the boundary element method.”. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, Vol. 36, No. 10, pp. 1038–49, Oct. 1989. [96](#), [133](#)
- [Mell 83] R. S. Mello, H. Callisen, J. Winter, A. R. Kagan, and A. Norman. “Radiation-dose enhancement in tumors with Iodine”. *Medical Physics*, Vol. 10, No. 1, pp. 75–78, 1983. [40](#), [41](#), [42](#), [61](#), [115](#), [117](#), [118](#), [268](#), [336](#)
- [Menu 06] N. M.-D.-J. C. Menuel, Rémy Guillevin, Jean-Noël Vallée, Giovanni De Marco. “L’IRM de perfusion : quelles applications en neuro-oncologie ?”. *Neurologies*, Vol. 9, No. 86, pp. 375–381, 2006. [13](#), [21](#), [267](#)
- [Mesa 99] A. V. Mesa, A. Norman, T. D. Solberg, J. J. Demarco, and J. B. Smathers. “Dose distributions using kilovoltage x-rays and dose enhancement from iodine contrast agents”. *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 44, No. 8, pp. 1955–1968, 1999. [6](#), [42](#), [43](#), [46](#), [51](#), [117](#), [243](#)
- [Mila 11] M. T. Milano, K. Y. Usuki, K. A. Walter, D. Clark, and M. C. Schell. “Stereotactic radiosurgery and hypofractionated stereotactic radiotherapy : normal tissue dose constraints of the central nervous system.”. *Cancer treatment reviews*, Vol. 37, No. 7, pp. 567–78, Nov. 2011. [5](#), [137](#), [225](#)
- [Mile 03] K. A. Miles. “Perfusion CT for the assessment of tumour vascularity : which protocol ?”. *The British journal of radiology*, Vol. 76 Spec No, pp. S36–42, Jan. 2003. [19](#), [78](#)

- [Mile 07a] K. Miles and C. A. Cuenod. *Multidetector computed tomography in oncology : CT perfusion imaging*. Informa Healthcare, 2007. [17](#), [18](#), [19](#), [51](#), [62](#), [63](#), [64](#), [65](#), [66](#), [67](#), [68](#), [78](#), [109](#), [119](#), [337](#)
- [Mile 07b] K. A. Miles, H. Young, S. L. Chica, and P. D. Esser. “Quantitative contrast-enhanced computed tomography : is there a need for system calibration?”. *European radiology*, Vol. 17, No. 4, pp. 919–26, Apr. 2007. [83](#), [84](#), [338](#)
- [Mnyu 09] A. Mnyusiwalla, R. I. Aviv, and S. P. Symons. “Radiation dose from multidetector row CT imaging for acute stroke.”. *Neuroradiology*, Vol. 51, No. 10, pp. 635–40, Oct. 2009. [80](#)
- [Moha 86] R. Mohan. “Differential pencil beam dose computation model for photons”. *Medical Physics*, Vol. 13, No. 1, p. 64, Jan. 1986. [226](#)
- [Morr 94] P. F. Morrison, D. W. Laske, H. Bobo, E. H. Oldfield, and R. L. Dedrick. “High-flow microinfusion - tissue penetration and pharmacodynamics”. *American Journal of Physiology*, Vol. 266, No. 1, pp. R292–R305, 1994. [117](#), [244](#), [268](#)
- [Mour 06] K. Mouridsen, K. Friston, N. Hjort, L. Gyldensted, L. Østergaard, and S. Kiebel. “Bayesian estimation of cerebral perfusion using a physiological model of microvasculature.”. *NeuroImage*, Vol. 33, No. 2, pp. 570–9, Nov. 2006. [68](#)
- [Muti 03] S. Mutic, J. R. Palta, E. K. Butker, I. J. Das, M. S. Huq, L.-N. D. Loo, B. J. Salter, C. H. McCollough, and J. Van Dyk. “Quality assurance for computed-tomography simulators and the computed-tomography-simulation process : report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 66.”. *Medical physics*, Vol. 30, No. 10, pp. 2762–92, Oct. 2003. [146](#), [149](#), [150](#)
- [Naka 97] Y. Nakagawa and H. Hatanaka. “Boron neutron capture therapy : Clinical brain tumor studies”. *Journal of Neuro-Oncology*, Vol. 33, No. 1-2, pp. 105–115, May 1997. [26](#)
- [Naya 12] L. Nayak, E. Q. Lee, and P. Y. Wen. “Epidemiology of brain metastases.”. *Current oncology reports*, Vol. 14, No. 1, pp. 48–54, Feb. 2012. [5](#), [13](#), [14](#)
- [Nelm 07] B. E. Nelms and J. A. Simon. “A Survey on IMRT QA Analysis”. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, Vol. 8, No. 3, Aug. 2007. [249](#)
- [Nemo 07] C. Nemoz, S. Bayat, G. Berruyer, T. Brochard, P. Coan, G. Le Duc, J. Keyrilainen, S. Monfraix, M. Renier, H. Requardt, A. Bravin, P. Tafforeau, J. F. Adam, M. C. Biston, C. Boudou, A. M. Charvet, S. Corde, H. Elleaume, F. Esteve, A. Joubert, J. Rousseau, I. Tropes, M. Fernandez, L. Porra, P. Suortti, S. Fiedler, and W. Thomlinson. “Synchrotron Radiation Computed Tomography Station at the ESRF Biomedical Beamline”. In : *AIP Conference Proceedings*, pp. 1887–1890, 2007. [31](#)
- [Ng 06] Q. S. Ng, V. Goh, E. Klotz, H. Fichte, M. I. Saunders, P. J. Hoskin, and A. R. Padhani. “Quantitative assessment of lung cancer perfusion using MDCT : does measurement reproducibility improve with greater tumor volume coverage?”. *AJR. American journal of roentgenology*, Vol. 187, No. 4, pp. 1079–84, Oct. 2006. [66](#)
- [Nhan 14] T. Nhan, A. Burgess, L. Lilge, and K. Hynynen. “Modeling localized delivery of Doxorubicin to the brain following focused ultrasound enhanced blood-brain barrier permeability.”. *Physics in medicine and biology*, Vol. 59, No. 20, pp. 5987–6004, Oct. 2014. [268](#)

- [Niet 03] A. Nieto-Castanon, S. S. Ghosh, J. A. Tourville, and F. H. Guenther. “Region of interest based analysis of functional imaging data.”. *NeuroImage*, Vol. 19, No. 4, pp. 1303–16, Aug. 2003. [22](#)
- [Norm 78a] A. Norman, F. H. Adams, and R. F. Riley. “Cytogenetic effects of contrast media and triiodobenzoic acid derivatives in human lymphocytes.”. *Radiology*, Vol. 129, No. 1, pp. 199–203, Oct. 1978. [6](#), [40](#)
- [Norm 78b] D. Norman, E. A. Stevens, S. D. Wing, V. Levin, and T. H. Newton. “Quantitative aspects of contrast enhancement in cranial computed tomography”. *Radiology*, Vol. 129, No. 3, pp. 683–688, 1978. [7](#), [42](#), [59](#), [61](#), [102](#), [115](#), [116](#), [337](#)
- [Norm 91] A. Norman, K. S. Iwamoto, and S. T. Cochran. “Iodinated contrast agents for brain tumor localization and radiation dose enhancement.”. *Investigative radiology*, Vol. 26 Suppl 1, pp. S120–1 ; discussion S125–8, Nov. 1991. [42](#)
- [Norm 97] A. Norman, M. Ingram, R. G. Skillen, D. B. Freshwater, K. S. Iwamoto, and T. Solberg. “X-ray phototherapy for canine brain masses”. *Radiat Oncol Investig*, Vol. 5, No. 1, pp. 8–14, 1997. [6](#), [42](#)
- [OCon 11] J. P. B. O’Connor, P. S. Tofts, K. A. Miles, L. M. Parkes, G. Thompson, and A. Jackson. “Dynamic contrast-enhanced imaging techniques : CT and MRI.”. *The British journal of radiology*, Vol. 84 Spec No, pp. S112–20, Dec. 2011. [19](#)
- [Oliv 05] J.-C. Olivier. “Drug transport to brain with targeted nanoparticles.”. *NeuroRx : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, Vol. 2, No. 1, pp. 108–19, Jan. 2005. [17](#), [244](#)
- [Olli 13] J. Ollion, J. Cochenne, F. Loll, C. Escudé, and T. Boudier. “TANGO : a generic tool for high-throughput 3D image analysis for studying nuclear organization.”. *Bioinformatics (Oxford, England)*, Vol. 29, No. 14, pp. 1840–1, July 2013. [184](#)
- [Orde 68] S. E. Order, S. Hellman, C. F. Von Essen, and M. M. Kligerman. “Improvement in quality of survival following whole-brain irradiation for brain metastasis.”. *Radiology*, Vol. 91, No. 1, pp. 149–53, July 1968. [14](#)
- [OREi 10] M. A. O’Reilly, Y. Huang, and K. Hynynen. “The impact of standing wave effects on transcranial focused ultrasound disruption of the blood-brain barrier in a rat model.”. *Physics in medicine and biology*, Vol. 55, No. 18, pp. 5251–67, Sep. 2010. [17](#), [117](#)
- [OREi 11] M. A. O’Reilly, A. C. Waspe, M. Ganguly, and K. Hynynen. “Focused-ultrasound disruption of the blood-brain barrier using closely-timed short pulses : influence of sonication parameters and injection rate.”. *Ultrasound in medicine & biology*, Vol. 37, No. 4, pp. 587–94, Apr. 2011. [17](#), [117](#)
- [Osch 03] M. J. P. van Osch, E.-J. P. A. Vonken, O. Wu, M. A. Viergever, J. van der Grond, and C. J. G. Bakker. “Model of the human vasculature for studying the influence of contrast injection speed on cerebral perfusion MRI.”. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 50, No. 3, pp. 614–22, Sep. 2003. [66](#), [69](#), [101](#)
- [Oste 96] L. Ostergaard, R. M. Weisskoff, D. A. Chesler, C. Gyldensted, and B. R. Rosen. “High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I : Mathematical approach and statistical analysis”. *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 36, No. 5, pp. 715–725, Nov. 1996. [69](#)

- [Park 06] G. J. M. Parker, C. Roberts, A. Macdonald, G. A. Buonaccorsi, S. Cheung, D. L. Buckley, A. Jackson, Y. Watson, K. Davies, and G. C. Jayson. “Experimentally-derived functional form for a population-averaged high-temporal-resolution arterial input function for dynamic contrast-enhanced MRI.”. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 56, No. 5, pp. 993–1000, Nov. 2006. [69](#), [70](#), [133](#), [134](#)
- [Pert 02] J. E. Perthen, F. Calamante, D. G. Gadian, and A. Connelly. “Is quantification of bolus tracking MRI reliable without deconvolution?”. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 47, No. 1, pp. 61–7, Jan. 2002. [69](#)
- [Pete 03] A. Peterzol, A. Bravin, P. Coan, and H. Elleaume. “Image quality evaluation of the angiography imaging system at the European synchrotron radiation facility”. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, Vol. 510, No. 1-2, pp. 45–50, Sep. 2003. [39](#)
- [Pete 06] E. T. Petersen, I. Zimine, Y.-C. L. Ho, and X. Golay. “Non-invasive measurement of perfusion : a critical review of arterial spin labelling techniques.”. *The British journal of radiology*, Vol. 79, No. 944, pp. 688–701, Aug. 2006. [19](#)
- [Petr 10] G. Petralia, L. Bonello, S. Viotti, L. Preda, G. D’Andrea, and M. Bellomi. “CT perfusion in oncology : how to do it.”. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*, Vol. 10, pp. 8–19, Jan. 2010. [21](#), [22](#), [78](#), [267](#)
- [Phil] J. R. Phillips. “Zunzun.com online curve fitting and surface fitting.”. <http://www.zunzun.com>. [89](#), [152](#), [181](#)
- [Piep 04] S. Pieper, M. Halle, and R. Kikinis. “3D Slicer”. In : *2004 2nd IEEE International Symposium on Biomedical Imaging : Macro to Nano (IEEE Cat No. 04EX821)*, pp. 632–635, IEEE, 2004. [141](#), [183](#)
- [Pint 12] C. Pinter, A. Lasso, A. Wang, D. Jaffray, and G. Fichtinger. “SlicerRT : radiation therapy research toolkit for 3D Slicer.”. *Medical physics*, Vol. 39, No. 10, pp. 6332–8, Oct. 2012. [250](#)
- [Plui 03] J. P. W. Pluim, J. B. A. Maintz, and M. A. Viergever. “Mutual-information-based registration of medical images : a survey.”. *IEEE transactions on medical imaging*, Vol. 22, No. 8, pp. 986–1004, Aug. 2003. [86](#), [183](#)
- [Prez 09] Y. Prezado, G. Fois, M. Edouard, C. Nemoz, M. Renier, H. Requardt, F. Esteve, J. F. Adam, H. Elleaume, and A. Bravin. “Biological equivalent dose studies for dose escalation in the stereotactic synchrotron radiation therapy clinical trials”. *Medical Physics*, Vol. 36, No. 3, pp. 725–733, 2009. [7](#), [45](#), [242](#)
- [Prez 11] Y. Prezado, M. Vautrin, I. Martínez-Rovira, A. Bravin, F. Estève, H. Elleaume, P. Berkvens, and J. F. Adam. “Dosimetry protocol for the forthcoming clinical trials in synchrotron stereotactic radiation therapy (SSRT).” . *Medical physics*, Vol. 38, No. 3, pp. 1709–17, March 2011. [47](#)
- [Prov 02] J. M. Provenzale, G. R. Wang, T. Brenner, J. R. Petrella, and A. G. Sorensen. “Comparison of permeability in high-grade and low-grade brain tumors using dynamic susceptibility contrast MR imaging.”. *AJR. American journal of roentgenology*, Vol. 178, No. 3, pp. 711–6, March 2002. [21](#)

- [Prov 06] J. M. Provenzale, S. Mukundan, and D. P. Barboriak. "Diffusion-weighted and perfusion MR imaging for brain tumor characterization and assessment of treatment response.". *Radiology*, Vol. 239, No. 3, pp. 632–49, June 2006. 21, 267
- [Pull 12] K. Pulliam, R. Bosca, D. J. O'Daniel, D. Followill, and S. Kry1. "2D vs 3D gamma analysis : Establishment of comparable clinical action limits". In : AAPM, Ed., *AAPM 56th Annual Meeting*, AAPM, Charlotte, NC, USA, 2012. 249
- [R De 12] R Development Core Team. "R : A Language and Environment for Statistical Computing". <http://www.r-project.org/>, 2012. 91, 143, 183
- [Remp 94] K. A. Rempp, G. Brix, F. Wenz, C. R. Becker, F. Gückel, and W. J. Lorenz. "Quantification of regional cerebral blood flow and volume with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging.". *Radiology*, Vol. 193, No. 3, pp. 637–41, Dec. 1994. 68
- [Reni 08] M. Renier, T. Brochard, C. Nemoz, H. Requardt, E. Brauer, F. Esteve, J. Balosso, P. Suortti, J. Baruchel, H. Elleaume, G. Berruyer, P. Berkvens, and A. Bravin. "The radiotherapy clinical trials projects at the ESRF : Technical aspects". *European Journal of Radiology*, Vol. 68, No. 3, pp. S147–S150, 2008. 6, 31
- [Riek 12] S. Rieken, D. Habermehl, T. Haberer, O. Jaekel, J. Debus, and S. E. Combs. "Proton and carbon ion radiotherapy for primary brain tumors delivered with active raster scanning at the Heidelberg Ion Therapy Center (HIT) : early treatment results and study concepts.". *Radiation oncology (London, England)*, Vol. 7, p. 41, Jan. 2012. 26
- [Rior 11] A. J. Riordan, M. Prokop, M. A. Viergever, J. W. Dankbaar, E. J. Smit, and H. W. A. M. de Jong. "Validation of CT brain perfusion methods using a realistic dynamic head phantom". *Medical Physics*, Vol. 38, No. 6, p. 3212, May 2011. 19
- [Riss 07] L. Risser, F. Plouraboué, A. Steyer, P. Cloetens, G. Le Duc, and C. Fonta. "From homogeneous to fractal normal and tumorous microvascular networks in the brain.". *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, Vol. 27, No. 2, pp. 293–303, Feb. 2007. 15
- [Rivi 11] J. E. Riviere. *Comparative Pharmacokinetics : Principles, Techniques and Applications*. John Wiley & Sons, 2011. 119
- [Robe 00] H. C. Roberts, T. P. Roberts, R. C. Brasch, and W. P. Dillon. "Quantitative measurement of microvascular permeability in human brain tumors achieved using dynamic contrast-enhanced MR imaging : correlation with histologic grade.". *AJNR. American journal of neuroradiology*, Vol. 21, No. 5, pp. 891–9, May 2000. 17, 21
- [Robe 01] H. C. Roberts, T. P. Roberts, W. S. Smith, T. J. Lee, N. J. Fischbein, and W. P. Dillon. "Multisection dynamic CT perfusion for acute cerebral ischemia : the "togglng-table" technique.". *AJNR. American journal of neuroradiology*, Vol. 22, No. 6, pp. 1077–80, 2001. 65
- [Rose 04] S. E. Rose, A. L. Janke, M. Griffin, M. W. Strudwick, S. Finnigan, J. Semple, and J. B. Chalk. "Improving the prediction of final infarct size in acute stroke with bolus delay-corrected perfusion MRI measures.". *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, Vol. 20, No. 6, pp. 941–7, Dec. 2004. 68
- [Rose 99] J. H. Rose, A. Norman, M. Ingram, C. Aoki, T. Solberg, and A. Mesa. "First radiotherapy of human metastatic brain tumors delivered by a computerized tomography scanner (CTRx)". *International journal of radiation oncology, biology, physics*, Vol. 45, No. 5, pp. 1127–32, Dec. 1999. 6, 42, 45, 60

- [Rumb 05] Z. Rumboldt, R. Al-Okaili, and J. P. Deveikis. “Perfusion CT for head and neck tumors : pilot study.”. *AJNR. American journal of neuroradiology*, Vol. 26, No. 5, pp. 1178–85, May 2005. [21](#)
- [Salv 06] F. Salvat, J. M. Fernández-Varea, and J. Sempau. “PENELOPE-2006 : A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport .”. In : *PENELOPE - 2006 : A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport*, NUCLEAR ENERGY AGENCY OECD, Barcelona Spain, 2006. [47](#), [226](#)
- [Salv 08] F. Salvat, J. M. Fernández-Varea, and J. Sempau. “PENELOPE-2008 : A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport”. In : *PENELOPE-2008 : A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport*, NUCLEAR ENERGY AGENCY OECD, Barcelona Spain, July 2008. [47](#), [226](#)
- [Schi 14] C. Schinkel, C. Christou, K. Prado, and B. Yi. “Can We Use the Same Gamma-Passing Rate When Performing 3-D Analysis as the One From Standard 2-D Comparison?”. In : AAPM, Ed., *AAPM 56th Annual Meeting*, AAPM, Austin, USA, 2014. [249](#)
- [Schn 12] C. A. Schneider, W. S. Rasband, and K. W. Eliceiri. “NIH Image to ImageJ : 25 years of image analysis.”. *Nature methods*, Vol. 9, No. 7, pp. 671–5, July 2012. [143](#), [145](#), [178](#)
- [Schu 12] F. A. Schulte, F. M. Lambers, T. L. Mueller, M. Stauber, and R. Müller. “Image interpolation allows accurate quantitative bone morphometry in registered micro-computed tomography scans.”. *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*, June 2012. [183](#)
- [Serd 06] R. Serduc, P. Vérand, J.-C. Vial, R. Farion, L. Rocas, C. Rémy, T. Fadlallah, E. Brauer, A. Bravin, J. Laissue, H. Blattmann, and B. van der Sanden. “In vivo two-photon microscopy study of short-term effects of microbeam irradiation on normal mouse brain microvasculature.”. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, Vol. 64, No. 5, pp. 1519–27, Apr. 2006. [269](#)
- [Shar 10] G. Sharp, R. Li, J. Wolfgang, G. Chen, M. Peroni, M. F. Spadea, S. Mori, J. Zhang, J. Shackleford, and N. Kandasamy. “Plastimatch : An open source software suite for radiotherapy image processing”. In : *XVth International Conference on the Use of Computers in Radiotherapy (ICCR)*, Amsterdam, 2010. [250](#)
- [Shei 08] N. Sheikov, N. McDannold, S. Sharma, and K. Hynynen. “Effect of focused ultrasound applied with an ultrasound contrast agent on the tight junctional integrity of the brain microvascular endothelium.”. *Ultrasound in medicine & biology*, Vol. 34, No. 7, pp. 1093–104, July 2008. [17](#), [117](#)
- [Slat 92] D. N. Slatkin, P. Spanne, F. A. Dilmanian, and M. Sandborg. “Microbeam radiation therapy”. *Med Phys*, Vol. 19, No. 6, pp. 1395–1400, 1992. [26](#), [31](#)
- [Smit 04] M. R. Smith, H. Lu, S. Trochet, and R. Frayne. “Removing the effect of SVD algorithmic artifacts present in quantitative MR perfusion studies.”. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 51, No. 3, pp. 631–4, March 2004. [68](#)
- [Solb 92] T. D. Solberg, K. S. Iwamoto, and A. Norman. “Calculation of radiation-dose enhancement factors for dose enhancement therapy of brain-tumors”. *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 37, No. 2, pp. 439–443, 1992. [6](#), [43](#), [117](#)
- [Souh 04] L. Souhami, W. Seiferheld, D. Brachman, E. B. Podgorsak, M. Werner-Wasik, R. Lustig, C. J. Schultz, W. Sause, P. Okunieff, J. Buckner, L. Zamorano, M. P. Mehta,

- and W. J. Curran. “Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme : report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol.”. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, Vol. 60, No. 3, pp. 853–60, Nov. 2004. 25
- [Sper 08] P. W. Sperduto, B. Berkey, L. E. Gaspar, M. Mehta, and W. Curran. “A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases : an analysis of 1,960 patients in the RTOG database.”. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, Vol. 70, No. 2, pp. 510–4, Feb. 2008. 14
- [Sper 12] P. W. Sperduto, N. Kased, D. Roberge, Z. Xu, R. Shanley, X. Luo, P. K. Sneed, S. T. Chao, R. J. Weil, J. Suh, A. Bhatt, A. W. Jensen, P. D. Brown, H. A. Shih, J. Kirkpatrick, L. E. Gaspar, J. B. Fiveash, V. Chiang, J. P. S. Knisely, C. M. Sperduto, N. Lin, and M. Mehta. “Summary report on the graded prognostic assessment : an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases.”. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, Vol. 30, No. 4, pp. 419–25, Feb. 2012. 14
- [Spez 06] E. Spezi and D. G. Lewis. “Gamma histograms for radiotherapy plan evaluation.”. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, Vol. 79, No. 2, pp. 224–30, May 2006. 249
- [SPri] SPring8. “SPring8”. http://www.spring8.or.jp/en/facilities/bl/light_source_optics/sources/insertion_device/whats_insertion_device. 29, 335
- [St L 98a] K. S. St Lawrence and T. Y. Lee. “An adiabatic approximation to the tissue homogeneity model for water exchange in the brain : II. Experimental validation”. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, Vol. 18, No. 12, pp. 1378–1385, 1998. 19, 62, 68, 119
- [St L 98b] K. S. St Lawrence and T. Y. Lee. “An adiabatic approximation to the tissue homogeneity model for water exchange in the brain : I. Theoretical derivation”. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, Vol. 18, No. 12, pp. 1365–1377, 1998. 19, 62, 119, 337
- [Stein 96] A. Steinmetz and G. Schackert. “Malignant Gliomas of the Brain and Surgical Limitations”. *Onkologie*, Vol. 19, No. 1, pp. 6–14, 1996. 5, 24
- [Stel 13] K. J. Stelzer. “Epidemiology and prognosis of brain metastases.”. *Surgical neurology international*, Vol. 4, No. Suppl 4, pp. S192–202, Jan. 2013. 5, 13, 14
- [Stup 05] R. Stupp, W. P. Mason, M. J. van den Bent, M. Weller, B. Fisher, M. J. B. Taphoorn, K. Belanger, A. A. Brandes, C. Marosi, U. Bogdahn, J. Curschmann, R. C. Janzer, S. K. Ludwin, T. Gorlia, A. Allgeier, D. Lacombe, J. G. Cairncross, E. Eisenhauer, and R. O. Mirimanoff. “Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma.”. *The New England journal of medicine*, Vol. 352, No. 10, pp. 987–96, March 2005. 25
- [Stup 09] R. Stupp, M. E. Hegi, W. P. Mason, M. J. van den Bent, M. J. B. Taphoorn, R. C. Janzer, S. K. Ludwin, A. Allgeier, B. Fisher, K. Belanger, P. Hau, A. A. Brandes, J. Gijtenbeek, C. Marosi, C. J. Vecht, K. Mokhtari, P. Wesseling, S. Villa, E. Eisenhauer, T. Gorlia, M. Weller, D. Lacombe, J. G. Cairncross, R. O. Mirimanoff, R. European

- Org, Treatment, G. Canc Brain Tumour, G. Radiat Oncol, and T. Natl Canc Inst Canada Clin. "Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study : 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial". *Lancet Oncology*, Vol. 10, No. 5, pp. 459–466, 2009. [6](#), [25](#), [267](#)
- [Suga 98] T. Sugahara, Y. Korogi, M. Kochi, I. Ikushima, T. Hirai, T. Okuda, Y. Shigematsu, L. Liang, Y. Ge, Y. Ushio, and M. Takahashi. "Correlation of MR imaging-determined cerebral blood volume maps with histologic and angiographic determination of vascularity of gliomas.". *AJR. American journal of roentgenology*, Vol. 171, No. 6, pp. 1479–86, Dec. 1998. [21](#)
- [Suor 00] P. Suortti, S. Fiedler, A. Bravin, T. Brochard, M. Mattenet, M. Renier, P. Spanne, W. Thomlinson, A. M. Charvet, H. Elleaume, C. Schulze-Briese, and A. C. Thompson. "Fixed-exit monochromator for computed tomography with synchrotron radiation at energies 18-90 keV.". *Journal of synchrotron radiation*, Vol. 7, No. Pt 5, pp. 340–7, Sep. 2000. [33](#)
- [Suor 03] P. Suortti and W. Thomlinson. "Medical applications of synchrotron radiation.". *Physics in medicine and biology*, Vol. 48, No. 13, pp. R1–35, July 2003. [31](#)
- [Swen 00] S. J. Swensen, R. W. Viggiano, D. E. Midthun, N. L. Müller, A. Sherrick, K. Yamashita, D. P. Naidich, E. F. Patz, T. E. Hartman, J. R. Muhm, and A. L. Weaver. "Lung nodule enhancement at CT : multicenter study.". *Radiology*, Vol. 214, No. 1, pp. 73–80, Jan. 2000. [65](#)
- [Taji 92] A. Tajima, H. Nakata, S. Z. Lin, V. Acuff, and J. Fenstermacher. "Differences and similarities in albumin and red blood cell flows through cerebral microvessels.". *The American journal of physiology*, Vol. 262, No. 5 Pt 2, pp. H1515–24, May 1992. [69](#)
- [Taka 08] M. Takasawa, P. S. Jones, J. V. Guadagno, S. Christensen, T. D. Fryer, S. Harding, J. H. Gillard, G. B. Williams, F. I. Aigbirhio, E. A. Warburton, L. Ø stergaard, and J.-C. Baron. "How reliable is perfusion MR in acute stroke ? Validation and determination of the penumbra threshold against quantitative PET.". *Stroke ; a journal of cerebral circulation*, Vol. 39, No. 3, pp. 870–7, March 2008. [19](#)
- [Taph 10] M. J. B. Taphoorn, E. M. Sizoo, and A. Bottomley. "Review on quality of life issues in patients with primary brain tumors.". *The oncologist*, Vol. 15, No. 6, pp. 618–26, Jan. 2010. [5](#)
- [Taup 13] F. Taupin. *Nanoparticules et rayonnement synchrotron pour le traitement des tumeurs cérébrales*. PhD thesis, Joseph Fourier, July 2013. [268](#)
- [Tems 01] J. Temsamani, C. Rousselle, A. R. Rees, and J. M. Scherrmann. "Vector-mediated drug delivery to the brain.". *Expert opinion on biological therapy*, Vol. 1, No. 5, pp. 773–82, Sep. 2001. [17](#)
- [Tess 13] A. Tessier. *Irradiation de métastases cérébrales en conditions stéréotaxiques par rayonnement synchrotron : évaluation dosimétrique d'une technique innovante*. PhD thesis, Joseph Fourier, 2013. [224](#), [299](#)
- [Thom 00] W. Thomlinson, P. Berkvens, G. Berruyer, B. Bertrand, H. Blattmann, E. Brauer-Krisch, T. Brochard, A. M. Charvet, S. Corde, M. Dimichiel, H. Elleaume, F. Estève, S. Fiedler, J. A. Laissue, J. E. Le Bas, G. Le Duc, N. Lyubimova, C. Nemoz, M. Renier, D. N. Slatkin, P. Spanne, and P. Suortti. "Research at the European Synchrotron

- Radiation Facility medical beamline.”. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*, Vol. 46, No. 6, pp. 1053–63, Sep. 2000. [31](#), [32](#)
- [Thom 64] H. K. Thompson, C. F. Starmer, R. E. Whalen, and H. D. McIntosh. “Indicator transit time considered as a Gamma variate.”. *Circulation research*, Vol. 14, pp. 502–15, June 1964. [19](#)
- [Toft 07] P. S. Tofts, C. E. Benton, R. S. Weil, D. J. Tozer, D. R. Altmann, H. R. Jäger, A. D. Waldman, and J. H. Rees. “Quantitative analysis of whole-tumor Gd enhancement histograms predicts malignant transformation in low-grade gliomas.”. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, Vol. 25, No. 1, pp. 208–14, Jan. 2007. [22](#)
- [Toze 07] D. J. Tozer, H. R. Jäger, N. Danchaivijitr, C. E. Benton, P. S. Tofts, J. H. Rees, and A. D. Waldman. “Apparent diffusion coefficient histograms may predict low-grade glioma subtype.”. *NMR in biomedicine*, Vol. 20, No. 1, pp. 49–57, Feb. 2007. [22](#)
- [Tsao 05] M. N. Tsao, M. P. Mehta, T. J. Whelan, D. E. Morris, J. A. Hayman, J. C. Flickinger, M. Mills, C. L. Rogers, and L. Souhami. “The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for malignant glioma.”. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, Vol. 63, No. 1, pp. 47–55, Sep. 2005. [25](#)
- [Van 93] J. Van Dyk, R. B. Barnett, J. E. Cygler, and P. C. Shragge. “Commissioning and quality assurance of treatment planning computers.”. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, Vol. 26, No. 2, pp. 261–73, May 1993. [249](#)
- [Vaut 11] Vautrin. *Planification de traitement en radiothérapie stéréotaxique par rayonnement synchrotron. Développement et validation d’un module de calcul de dose par simulations Monte Carlo*. PhD thesis, Joseph Fourier, 2011. [7](#), [47](#), [137](#), [144](#), [226](#), [246](#)
- [Vens 01] J. Venselaar, H. Welleweerd, and B. Mijnheer. “Tolerances for the accuracy of photon beam dose calculations of treatment planning systems.”. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, Vol. 60, No. 2, pp. 191–201, Aug. 2001. [249](#)
- [Verd 97] V. J.-F. Verdun F.R. “Programme d’assurance de qualité des installations de tomodynamométrie du CHUV”. Tech. Rep., CHUV, Lausanne, 1997. [153](#)
- [Verh 05] F. Verhaegen, B. Reniers, F. Deblois, S. Devic, J. Seuntjens, and D. Hristov. “Dosimetric and microdosimetric study of contrast-enhanced radiotherapy with kilovolt x-rays.”. *Physics in medicine and biology*, Vol. 50, No. 15, pp. 3555–69, Aug. 2005. [45](#), [51](#), [117](#)
- [Vonk 99] E. J. Vonken, M. J. van Osch, C. J. Bakker, and M. A. Viergever. “Measurement of cerebral perfusion with dual-echo multi-slice quantitative dynamic susceptibility contrast MRI.”. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, Vol. 10, No. 2, pp. 109–17, Aug. 1999. [68](#)
- [Vulp 02] M. van Vulpen, H. B. Kal, M. J. B. Taphoorn, and S. Y. El-Sharouni. “Changes in blood-brain barrier permeability induced by radiotherapy : implications for timing of chemotherapy ? (Review).” *Oncology reports*, Vol. 9, No. 4, pp. 683–8, 2002. [268](#)
- [Walk 85] A. E. Walker, M. Robins, and F. D. Weinfeld. “Epidemiology of brain tumors : the national survey of intracranial neoplasms.”. *Neurology*, Vol. 35, No. 2, pp. 219–26, Feb. 1985. [13](#)

- [Wang 08] Y. Wang, W. Huang, D. M. Panicek, L. H. Schwartz, and J. A. Koutcher. “Feasibility of using limited-population-based arterial input function for pharmacokinetic modeling of osteosarcoma dynamic contrast-enhanced MRI data.”. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 59, No. 5, pp. 1183–9, May 2008. [70](#), [133](#), [134](#)
- [Webe 04] M.-A. Weber, C. Thilmann, M. P. Lichy, M. Günther, S. Delorme, I. Zuna, A. Bongers, L. R. Schad, J. Debus, H.-U. Kauczor, M. Essig, and H.-P. Schlemmer. “Assessment of irradiated brain metastases by means of arterial spin-labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MRI : initial results.”. *Investigative radiology*, Vol. 39, No. 5, pp. 277–87, May 2004. [22](#)
- [Wen 08] P. Y. Wen and S. Kesari. “Malignant gliomas in adults”. *New England Journal of Medicine*, Vol. 359, No. 5, pp. 492–507, 2008. [5](#), [12](#), [24](#), [25](#)
- [Wies 08] M. Wiesmann, S. Berg, G. Bohner, R. Klingebiel, V. Schöpf, B. M. Stoeckelhuber, I. Yousry, J. Linn, and U. Missler. “Dose reduction in dynamic perfusion CT of the brain : effects of the scan frequency on measurements of cerebral blood flow, cerebral blood volume, and mean transit time.”. *European radiology*, Vol. 18, No. 12, pp. 2967–74, Dec. 2008. [65](#)
- [Will 06] L. Willats, A. Connelly, and F. Calamante. “Improved deconvolution of perfusion MRI data in the presence of bolus delay and dispersion.”. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 56, No. 1, pp. 146–56, July 2006. [68](#)
- [Will 08] L. Willats, A. Connelly, and F. Calamante. “Minimising the effects of bolus dispersion in bolus-tracking MRI.”. *NMR in biomedicine*, Vol. 21, No. 10, pp. 1126–37, Nov. 2008. [68](#)
- [Will 11] L. Willats, S. Christensen, H. K. Ma, G. A. Donnan, A. Connelly, and F. Calamante. “Validating a local Arterial Input Function method for improved perfusion quantification in stroke.”. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, Vol. 31, No. 11, pp. 2189–98, Nov. 2011. [67](#), [68](#)
- [Will 13] M. J. Willeminck, T. Leiner, P. A. de Jong, L. M. de Heer, R. A. J. Nievelstein, A. M. R. Schilham, and R. P. J. Budde. “Iterative reconstruction techniques for computed tomography part 2 : initial results in dose reduction and image quality.”. *European radiology*, Vol. 23, No. 6, pp. 1632–42, June 2013. [153](#)
- [Wint 00] M. Wintermark, P. Maeder, F. R. Verdun, J. P. Thiran, J. F. Valley, P. Schnyder, and R. Meuli. “Using 80 kVp versus 120 kVp in perfusion CT measurement of regional cerebral blood flow.”. *AJNR. American journal of neuroradiology*, Vol. 21, No. 10, pp. 1881–4, 2000. [66](#)
- [Wint 04a] M. Wintermark, W. S. Smith, N. U. Ko, M. Quist, P. Schnyder, and W. P. Dillon. “Dynamic Perfusion CT : Optimizing the Temporal Resolution and Contrast Volume for Calculation of Perfusion CT Parameters in Stroke Patients”. *AJNR Am. J. Neuro-radiol.*, Vol. 25, No. 5, pp. 720–729, May 2004. [65](#)
- [Wint 04b] M. Wintermark, G. van Melle, P. Schnyder, J.-P. Revelly, F. Porchet, L. Regli, R. Meuli, P. Maeder, and R. Chiroléro. “Admission perfusion CT : prognostic value in patients with severe head trauma.”. *Radiology*, Vol. 232, No. 1, pp. 211–20, July 2004. [18](#)

- [Wint 05] M. Wintermark, M. Sesay, E. Barbier, K. Borbely, W. P. Dillon, J. D. Eastwood, T. C. Glenn, C. B. Grandin, S. Pedraza, J. F. Soustiel, T. Nariai, G. Zaharchuk, J. M. Caille, V. Dousset, and H. Yonas. "Comparative overview of brain perfusion imaging techniques". *Stroke*, Vol. 36, No. 9, pp. E83–E99, 2005. [19](#)
- [Wu 03] O. Wu, L. Ø stergaard, R. M. Weisskoff, T. Benner, B. R. Rosen, and A. G. Sørensen. "Tracer arrival timing-insensitive technique for estimating flow in MR perfusion-weighted imaging using singular value decomposition with a block-circulant deconvolution matrix.". *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 50, No. 1, pp. 164–74, July 2003. [68](#)
- [Yama 00] Y. Yamashita, T. Baba, Y. Baba, R. Nishimura, S. Ikeda, M. Takahashi, H. Ohtake, and H. Okamura. "Dynamic contrast-enhanced MR imaging of uterine cervical cancer : pharmacokinetic analysis with histopathologic correlation and its importance in predicting the outcome of radiation therapy.". *Radiology*, Vol. 216, No. 3, pp. 803–9, Sep. 2000. [22](#)
- [Yen 02] Y.-F. Yen, A. S. Field, E. M. Martin, N. Ari, J. H. Burdette, D. M. Moody, and A. M. Takahashi. "Test-retest reproducibility of quantitative CBF measurements using FAIR perfusion MRI and acetazolamide challenge.". *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 47, No. 5, pp. 921–8, May 2002. [19](#)
- [Youn 07a] G. S. Young. "Advanced MRI of adult brain tumors.". *Neurologic clinics*, Vol. 25, No. 4, pp. 947–73, viii, Nov. 2007. [13](#)
- [Youn 07b] R. Young, J. Babb, M. Law, E. Pollack, and G. Johnson. "Comparison of region-of-interest analysis with three different histogram analysis methods in the determination of perfusion metrics in patients with brain gliomas.". *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, Vol. 26, No. 4, pp. 1053–63, Oct. 2007. [22](#), [23](#)
- [Yu 09a] H. Y. Yu, S. Y. Zhao, E. A. Hoffman, and G. Wang. "Ultra-low Dose Lung CT Perfusion Regularized by a Previous Scan". *Academic Radiology*, Vol. 16, No. 3, pp. 363–373, 2009. [118](#)
- [Yu 09b] L. Yu, X. Liu, S. Leng, J. M. Kofler, J. C. Ramirez-Giraldo, M. Qu, J. Christner, J. G. Fletcher, and C. H. McCollough. "Radiation dose reduction in computed tomography : techniques and future perspective.". *Imaging in medicine*, Vol. 1, No. 1, pp. 65–84, Oct. 2009. [118](#)
- [Zhou 09] H. Zhou, P. J. Keall, and E. E. Graves. "A bone composition model for Monte Carlo x-ray transport simulations.". *Medical physics*, Vol. 36, No. 3, pp. 1008–18, March 2009. [270](#)
- [Zima 07] A. Zima, R. Carlos, D. Gandhi, I. Case, T. Teknos, and S. K. Mukherji. "Can pretreatment CT perfusion predict response of advanced squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract treated with induction chemotherapy?". *AJNR. American journal of neuroradiology*, Vol. 28, No. 2, pp. 328–34, Feb. 2007. [22](#)
- [Zito 03] B. Zitová and J. Flusser. "Image registration methods : a survey". *Image and Vision Computing*, Vol. 21, No. 11, pp. 977–1000, Oct. 2003. [86](#), [183](#)

Table des figures

1.1	Un modèle de l'angiogenèse illustré par [Berg 03]. La tumeur sort de l'état de dormance, les capillaires commencent à se dilater et à proliférer rapidement pour nourrir la tumeur. La pression croissante induit l'hypoxie dans certaines zones cellulaires. ce phénomène provoque alors la génération de nouveaux vaisseaux.	15
1.2	Illustration de la barrière hémato-encéphalique (BHE) au niveau du tissu sain et du tissu tumoral. La BHE lésée permet aux molécules transportées par le sang de s'extravaser dans l'espace interstitiel. Les petites molécules sont rapidement éliminées par le flux sanguin tandis que les grandes molécules s'accumulent dans les tissus [Iyer 06].	16
1.3	Illustration de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Comparaison entre a) une BHE intacte (tissu sain) et b-e) une BHE lésée suivant l'hypothèse du modèle adiabatique de Johnson et Wilson (tissu tumoral) : Extravasation et évacuation de l'agent de contraste. L'évolution de la concentration dans l'espace interstitiel est lente par rapport à celle dans le sang.	20
1.4	Étapes de l'analyse basée sur les voxels pour obtenir une carte paramétrique. Un recalage, un lissage et une segmentation sont nécessaires [Astr 10].	23
2.1	Représentation schématique du synchrotron européen situé à Grenoble et des différentes composantes de production du rayonnement synchrotron. Les électrons sont accélérés par un accélérateur linéaire (LINAC) jusqu'à une énergie de 200 MeV. Le synchrotron est un accélérateur circulaire qui accélère ensuite les électrons jusqu'à une énergie de 6 GeV, à l'aide de cavités radiofréquences. Ces électrons sont injectés dans l'anneau de stockage où sont placés les aimants servant à produire le rayonnement synchrotron (source : www.esrf.eu).	29
2.2	Schéma des aimants de courbure (<i>bending magnets</i>) et des éléments d'insertion (Ondulateur ou <i>wigglers</i>) servant à la production du rayonnement synchrotron. [SPri] . .	29
2.3	Spectre du rayonnement synchrotron produit par les aimants de courbure (<i>Bending magnets</i>), les <i>wigglers</i> et les onduleurs (<i>undulators</i>)(source : www.physik.uni-wuerzburg.de).	30
2.4	Comparaison des brillances en énergie d'un tube à rayons X classique et du faisceau synchrotron issu de la ligne médicale ID17. La brillance correspond à la densité du flux photonique par unité d'angle solide et par 0.1% de bande passante. Le flux de photons est 5 ordres de grandeur plus grand que celui fourni par un tube conventionnel, et ce sur une large bande d'énergie.	32

2.5	Illustration schématique d'un monochromateur à double cristaux : le faisceau polychromatique incident est transformé en un faisceau monochromatique dont l'énergie dépend de l'angle d'incidence. Le faisceau réfracté est ramené dans le plan horizontal après avoir traversé les deux monocristaux.	33
2.6	Dispositif expérimental pour la tomographie quantitative par rayonnement synchrotron. À l'entrée de la cabine expérimentale, le faisceau monochromatique est fixe et mesure jusqu'à 150 mm en largeur et 0.5 à 3 mm en hauteur selon l'épaisseur de coupe voulue. Une chaise motorisée permet la rotation et le balayage vertical du patient/échantillon afin d'acquérir les projections nécessaires pour la reconstruction tomographique. Un détecteur Germanium est aligné avec le faisceau à une distance d'environ 6 m par rapport à l'échantillon.	35
2.7	Illustration du principe de reconstruction du sinogramme avec la méthode de la demi-acquisition tomographique.	36
2.8	(a) Acquisition des projections d'un objet et (b) construction du sinogramme correspondant [Inst 08].	36
2.9	Tomographie d'un objet circulaire : Effet du nombre de projections M sur la reconstruction par rétroprojection filtrée.	37
2.10	Représentation schématique du détecteur au Germanium composé de deux lignes indépendantes de 432 éléments de 350 μm [Elle 99].	38
2.11	(a) Prédominance des principaux processus d'interaction des photons dans la matière en fonction de leur énergie et du numéro atomique Z de la cible. Figure adaptée de [Abde 10]. (b) Coefficients d'atténuation de l'iode et de l'eau en fonction de l'énergie des photons (données extraites de NIST (National Institute of Standards and Technology, XCOM).	41
2.12	Rendement en profondeur dans un cerveau obtenu pour une irradiation à 60 keV contenant une tumeur perfusée (4 mg/mL d'iode) et comparaison avec le rendement en profondeur obtenu à 1.25 MeV (Cobalt), d'après Mello <i>et al.</i> [Mell 83].	42
2.13	(a) Profils de dose normalisés selon les directions latérale gauche-droite (b) et antéro-postérieure d'un volume cible chargé de 10 mg/mL d'iode. Courbe pleine (en vert) : Spectre polychromatique du scanner GE 9800CT (énergie effective de 64 keV) ; courbe en pointillée (en rouge) : faisceau monochromatique de 64 keV. Profils de dose normalisés à travers le fantôme tête pour différentes énergies (c) en présence (d) et en absence de 10 mg/mL d'iode. D'après Boudou <i>et al.</i> [Boud 05].	44
2.14	Facteurs d'augmentation de dose (DEF) en fonction de l'énergie du faisceau à rayons X d'une tumeur placée au centre du fantôme analytique et contenant 10 mg/mL d'iode (vert), de gadolinium (rouge) ou d'or (bleue). D'après Edouard <i>et al.</i> [Edou 10].	45
2.15	Partie terminale de la ligne biomédicale ID17 à l'ESRF (située à 130-150 m de la source) et cabine de traitement SSRT. Un monochromateur, des filtres de PMMA et des chambres d'ionisation par transmission servent à régler le faisceau. Dans la cabine de traitement, nous avons un système de fixation avec un jeu de caches personnalisés au patient et un système de positionnement (chaise médicale).	46

3.1	Courbes de la cinétique de la prise de contraste de gliomes sur une durée totale de 3h. La courbe en pointillés représente la réponse moyenne des cinq patients étudiés [Hata 75]. L'unité d'atténuation représentée sur l'axe des ordonnées est celle de l'échelle EMI. 1 unité EMI = 2 unités Hounsfield.	55
3.2	Courbes cinétiques mesurées dans les gliomes répartis en trois groupes selon leurs grades. Le produit de contraste a été suivi pendant une heure environ. Parmi les glioblastomes, deux courbes correspondent à des mesures effectuées chez le patient 3 dans deux régions d'intérêt différentes : la région d'intérêt centrale qui prend peu le contraste et la région périphérique autour qui prend plus de contraste. [Lewa 78]. L'unité d'atténuation représentée sur l'axe des ordonnées est celle de l'échelle EMI. 1 unité EMI = 2 unités Hounsfield. Les numéros sur les figures correspondent à ceux des patients.	56
3.3	Courbes cinétiques mesurées dans des métastases cérébrales. Le produit de contraste a été suivi pendant une heure environ. Pour deux patients (1 et 3), deux courbes ont été mesurées correspondant à des mesures effectuées dans deux régions d'intérêt : la région d'intérêt centrale qui prend peu le contraste et la région périphérique autour qui prend plus de contraste [Lewa 78]. Les numéros sur les figures correspondent à ceux des patients.	57
3.4	Courbes d'atténuation mesurées dans des astrocytomes de grade III et IV suite à une injection bi-phasique de produit de contraste [Lewa 79]. Les numéros sur les figures correspondent à ceux des patients.	58
3.5	Représentation graphique des densités tumorales (ligne continue) et vasculaires (ligne discontinue), mesurées chez 7 patients porteurs de gliomes malins, suite à une injection de 42 g d'iode. L'échelle de gauche correspond au rehaussement mesuré sur les images scanner dû à la présence de l'iode (1 unité EMI = 2 unités Hounsfield). L'échelle de droite représente les concentrations d'iode dans le sang. Une faible variation des concentrations d'iode dans la tumeur est observée sur le scan entre 5 et 60 minutes après injection, alors qu'on observe une décroissance plus marquée dans le sang [Norm 78b].	59
3.6	Comparaison de la prise de contraste chez un patient porteur d'un gliome suite à une injection bolus de 42 g d'iode (ligne continue) ou une injection de 42 g en deux phases (ligne discontinue) [Norm 78b].	61
3.7	Modélisation de la distribution du sang dans la tumeur d'après le modèle de Johnson & Wilson. Le modèle est composé d'un espace intra-vasculaire entouré d'un espace extra-vasculaire. Les deux espaces ont une longueur L dans la direction de l'écoulement. Les deux espaces sont séparés par la barrière hémato-encéphalique, qui a un produit perméabilité-surface noté PS. L'espace intra-vasculaire possède un volume V_b pour et une concentration du traceur $C_b(x,t)$. Le milieu extra-vasculaire a un volume V_e et une concentration du traceur $C_e(t)$. Le sang entre dans l'unité capillaire-tissu à travers l'artère avec un débit F et une concentration $C_a(t)$ et sort par la veine au même débit et avec une concentration $C_v(t)$ [St L 98b].	62
3.8	Représentation de la réponse impulsionnelle et des paramètres hémodynamiques extraits de cette fonction. L'approximation adiabatique considère trois phases. Phase I : équilibre, Phase II : évacuation du produit de contraste des vaisseaux après le MTT, Phase III : retour par diffusion du produit de contraste extravasé [Mile 07a].	63

3.9	Représentation graphique de l'opération de convolution impliquant une courbe artérielle temporelle et une fonction "résidu" impulsionnelle. TDC : Time Density Curve. (a) Représentation schématique de la vascularisation d'une région de tissu. Le taux d'entrée de l'agent de contraste dans le tissu est $FC_a(t)$. Transition du modèle d'entrée artérielle sous forme de Diracs (b) de même concentration ou (c) de différentes concentrations (d) au cas réel d'une entrée artérielle réelle. Figure extraite de [Lee 02].	64
4.1	Exemples de coupes scanner après injection d'iode montrant différentes formes et localisations de métastases chez certains patients recrutés.	74
4.2	Exemple d'un système de contention du patient. Pour la SSRT, l'insert buccal n'est pas utilisé et un renfort autour du menton est effectué.	75
4.3	Protocoles d'injection et d'imagerie scanner. Deux injections sont effectuées : un bolus pour le calcul des paramètres de perfusion (40 mL à 4 mL/s) et une injection lente pour l'étude de la bio-distribution d'iode (160 mL à 0.25 mL/s pour le protocole 1 et 0.5 mL/s pour le protocole 2). Gris foncé : scanner volumique (120 kV _p , 375 mA, pitch = 0.562, 2.5 mm d'épaisseur de coupe). Gris clair : scanner axial dynamique : 4 coupes centrées sur le centre de la métastase pour le suivi des concentrations d'iode au cours du temps (80 kV _p , 125 mA, 5 mm d'épaisseur de coupe).	77
4.4	Fantômes de tête (16 cm) et de corps (32 cm) pour la mesure de l'indice de dose scanographique et chambre d'ionisation crayon. Nous utilisons le fantôme tête et une chambre d'ionisation de 15 cm de longueur pour nos mesures.	80
4.5	Coupe scanner du fantôme d'étalonnage des unités Hounsfield en fonction des concentrations d'iode. Le fantôme en Lucite est entouré par 0.5 cm d'aluminium. Les huit tubes contenant différentes solutions d'iode (0, 1, 2, 3, 4, 5, 7 et 10 mg/mL) sont visibles.	81
4.6	Schéma de conversion des images scanner en cartes de concentrations d'iode. Une soustraction est faite entre une image après injection d'iode et une image de référence avant injection. La carte de rehaussement des unités Hounsfield ainsi obtenue est convertie en carte de concentrations d'iode en utilisant la courbe d'étalonnage illustrée dans la figure 4.7. La métastase prend plus le contraste que le reste du cerveau à cause de l'accumulation du produit de contraste dans le tissu tumoral due à la rupture de la barrière hémato-encéphalique (cf. chapitre 1, section 1.3.3, page 16).	82
4.7	Courbes d'étalonnage du scanner : concentration d'iode comprise entre 0 et 12 mg/mL en fonction du rehaussement des unités Hounsfield mesurées dans un fantôme à 80 (champ "head") et 120 kV _p (champ "body"). Une interpolation par une B-spline cubique (à 80 kV _p) et un ajustement linéaire (à 120 kV _p) ont été utilisés pour retrouver les concentrations d'iode à partir des images scanner.	83
4.8	Courbes d'étalonnage mesurées par Miles <i>et al.</i> dans un fantôme pour des tensions comprises entre 80 et 140 kV _p . Ces courbes montrent une variation linéaire entre l'atténuation des UH et les concentrations d'iode [Mile 07b].	84
4.9	Comparaison des courbes d'étalonnage provenant de différents scanners en variant la tension et la taille du champ de vue. Une non-linéarité des courbes est observée pour les scanners GE à 80 kV _p et 120 kV _p quand un champ "head" est sélectionnée.	84

4.10	Ajustement de la courbe d'étalonnage à 80 kV_p : comparaison de l'interpolation par spline et de l'ajustement par une courbe de Bézier cubique pour deux seuils de tolérance différents.	85
4.11	Évolution de l'intensité du signal et de l'étalement du produit de contraste dans des métastases imagées sur une coupe au cours du temps. Le temps T, indiqué en minutes, correspond au temps écoulé à partir du début du protocole d'imagerie. L'intensité augmente jusqu'à un maximum puis décroît lentement avec le temps. Le produit de contraste s'étale spatialement avec le temps.	87
4.12	Exemples de contours de régions d'intérêt tumorales sur des coupes de scanner cinétique moyennées dans le temps (après la fin de la seconde injection lente). Les ROIs entourent les zones de prise de contraste de la métastase. Les parties nécrotiques des métastases sont exclues.	88
4.13	Illustration de notre hypothèse pour la modélisation de la courbe tissulaire après la seconde injection lente du protocole. La réponse impulsionnelle est extraite de la première phase suite à l'injection bolus. Si on est capable de modéliser mathématiquement et prédire l'AIF de chaque patient suite à l'injection lente (phase 2), est-ce que le résultat de la convolution de ces deux fonctions donne la courbe tumorale mesurée lors de la phase 2 ?	93
5.1	Exemple de concentrations moyennes d'iode en fonction du temps d'un patient recruté dans le protocole 2 (injection lente à 0.5 mL/s). Les courbes sont mesurées dans différentes régions d'intérêt (ROIs) du cerveau (artère, veine, métastase, matière grise et matière blanche). Le suivi temporel est effectué pour les deux injections de produit de contraste : (a) Injection bolus et (b) Injection lente. Suite à l'injection bolus, le produit de contraste croît puis décroît très rapidement dans les différentes ROIs. Un second pic de concentration est observé dans l'artère et la veine vers 120 secondes : c'est le phénomène de recirculation. Suite à l'injection lente, les concentrations d'iode atteintes dans la métastases sont plus élevées. Elles décroissent relativement lentement en fonction du temps en suivant une loi exponentielle dont les paramètres d'ajustement sont affichés à droite de la figure. Les barres d'erreurs représentent l'écart-type des valeurs de la ROI considérée.	100
5.2	Corrélation des concentrations d'iode moyennes et maximales mesurées dans les métastases de tous les patients des deux protocoles d'injection confondus. Un ajustement linéaire, effectué avec ROOT [Brun 97], montre une excellente corrélation entre les deux variables. Le χ^2 réduit est plus faible que 1 à cause des barres d'erreurs élevées des données expérimentales.	104
5.3	Courbes du suivi temporel de la concentration d'iode mesurées dans les ROIs métastases des patients du protocole 1. Le suivi est effectué après la fin de la seconde injection lente (160 mL à 0.25 mL/s), sur trois acquisitions espacées de 5 minutes environ. Les écart-types des valeurs de la ROI ne sont pas représentés pour la lisibilité du graphe.	105

5.4	Courbes du suivi temporel de la concentration d'iode mesurées dans les ROIs métastases des patients du protocole 2. Le suivi est effectué après la fin de la seconde injection lente (160 mL à 0.5 mL/s), sur cinq acquisitions espacées de 3 puis 5 minutes environ. Les écart-types des valeurs de la ROI ne sont pas représentés pour la lisibilité du graphe.	106
5.5	Cartes de perfusion scanner d'un patient porteur d'une métastase unique dans l'hémisphère gauche : (a) image scanner après prise de contraste (iode), (b) image de la moyenne temporelle de prise de contraste (UH), (c) débit sanguin cérébral CBF (mL/min/100g), (d) volume sanguin cérébral CBV (mL/100g), (e) temps de transit moyen MTT (s), (f) produit perméabilité surface (mL/min/100g). Des ROIs sont dessinées dans l'artère, la veine, la métastase et la matière grise pour les mesures de perfusion. Chaque pixel d'une carte donnée est exprimé avec l'unité du paramètre de perfusion correspondant.	109
5.6	Modélisation de la concentration moyenne dans une métastase en fonction de a) la perméabilité PS (mL/min/100g) et b) du volume sanguin cérébral CBV (mL/100g) par une exponentielle asymptotique croissante. Les paramètres de fit et leurs erreurs sont résumés dans l'encadré. Les écart-types ne sont pas affichés pour la lisibilité des données.	111
5.7	Concentrations d'iode en fonction des différents paramètres de perfusion cérébrale. Chaque point représente un groupe de 8×8 pixels. La couleur d'un groupe de points correspond à une métastase d'un patient du protocole 2 ($n = 16$ métastases).	113
5.8	Trois cas du résultat d'ajustement des concentrations en fonction du produit perméabilité - surface par un modèle mono-exponentiel asymptotique, patient par patient. De gauche à droite : l'ajustement ne converge pas, le modèle n'est pas adapté, bon accord entre le modèle et les données.	114
5.9	Modélisation de la concentration moyenne dans des macro-voxels (8×8 pixels) en fonction de la perméabilité PS (mL/min/100g) par une exponentielle asymptotique croissante. Les erreurs sur les paramètres de fit sont négligeables.	114
5.10	Courbes du suivi cinétique de la concentration d'iode mesurées dans les ROIs métastases de deux patients ayant reçu une injection de 210 mL d'Ioméron 400. Le suivi est effectué sur toute la durée du protocole d'imagerie. La dispersion de la concentration d'iode dans la ROI est de l'ordre de 1 mg/mL	118
6.1	Comparaison des courbes de concentrations tumorales expérimentales (en vert) avec les courbes de concentrations tumorales obtenues par la convolution de la fonction d'entrée artérielle (phase 2) et de l'IRF tronquée (en noir) ou extrapolée (en bleu).	122
6.2	Paramètres d'évaluation de l'ajustement de la courbe artérielle par trois modèles : la fonction Gamma, la fonction Gamma avec recirculation et la fonction Hybride, pour les six patients étudiés. Échelle logarithmique en ordonnée.	123
6.3	Patient 2, coupe 1. Colonne de gauche : comparaisons des courbes artérielles modélisées et mesurées pour les trois modèles d'ajustement testé : Gamma, Gamma avec recirculation et Hybride. Colonne de droite : comparaisons des courbes de concentrations tumorales mesurées et celles obtenues par convolution, de l'IRF avec chacune des trois fonctions artérielles modélisées.	124

6.4	Patient 5, coupe 1. Colonne de gauche : comparaisons des courbes artérielles modélisées et mesurées pour les trois modèles d'ajustement testé : Gamma, Gamma avec recirculation et Hybride. Colonne de droite : comparaisons des courbes de concentrations tumorales mesurées et celles obtenues par convolution, de l'IRF avec chacune des trois fonctions artérielles modélisées.	125
6.5	Patient 6, coupe 2. Colonne de gauche : comparaisons des courbes artérielles modélisées et mesurées pour les trois modèles d'ajustement testé : Gamma, Gamma avec recirculation et Hybride. Colonne de droite : comparaisons des courbes de concentrations tumorales mesurées et celles obtenues par convolution, de l'IRF avec chacune des trois fonctions artérielles modélisées.	126
6.6	Comparaison des courbes de concentrations tumorales expérimentales (en vert) avec les courbes de concentrations tumorales obtenues par la convolution de la fonction d'entrée artérielle (phase 2) et de l'IRF tronquée (en noir) ou extrapolée (en bleu). .	127
6.7	Facteur RMS (<i>Root mean square</i>) : comparaison entre la courbe de concentration tumorale mesurée $Q_{2,m}(t)$ et chacune des quatre courbes tumorales modélisées $Q_{2,c}(t)$ obtenues par convolution avec la courbe artérielle mesurée ou modélisée par une des trois fonctions : Gamma, Gamma avec recirculation ou hybride. Un RMS est calculé pour chaque coupe (c1,c2,c3,c4) de patient (p1 à p6).	128
6.8	Facteur RDM (<i>Relative difference measure</i>) : comparaison entre la courbe de concentration tumorale mesurée $Q_{2,m}(t)$ et chacune des quatre courbes tumorales modélisées $Q_{2,c}(t)$ obtenues par convolution avec la courbe artérielle mesurée ou modélisée par une des trois fonctions : Gamma, Gamma avec recirculation ou hybride. Un RDM est calculé pour chaque coupe (c1,c2,c3,c4) de patient (p1 à p6).	130
6.9	Facteur MAG (<i>Magnification factor</i>) : comparaison entre la courbe de concentration tumorale mesurée $Q_{2,m}(t)$ et chacune des quatre courbes tumorales modélisées $Q_{2,c}(t)$ obtenues par convolution avec la courbe artérielle mesurée ou modélisée par une des trois fonctions : Gamma, Gamma avec recirculation ou hybride. Un MAG est calculé pour chaque coupe (c1,c2,c3,c4) de patient (p1 à p6).	131
7.1	Fantôme des densités électroniques de référence (CIRS).	142
7.2	Concentrations d'iode mesurées par SRCT en fonction des concentrations d'iode mesurées au CNRS à 80 keV. Mesures du stage d'Élodie Kerboul.	144
7.3	Les différents modules du fantôme Catphan [®] 504 (diamètre externe : 15 cm).	146
7.4	ROIs tracées sur une coupe homogène du fantôme pour les mesures de bruit et d'uniformité.	148
7.5	Deux profils du faisceau synchrotron sur ID17 enregistrés à deux heures d'intervalle approximativement. Le centre de rotation de la demi-acquisition tomographique est au niveau du pixel 280. L'intensité du faisceau est plus faible dans les zones situées entre les pixels 0 et 80, et les pixels 280 et 370.	149
7.6	Profil horizontal tracé à au niveau du diamètre du fantôme sur une image acquise avec la condition $ESRF_1$. L'amplitude des artéfacts vaut 2 à 3 fois l'écart-type (niveau du bruit).	149

7.7	Illustration de la fonction d'étalement ponctuelle pour deux systèmes d'imagerie ayant des résolutions différentes. Une faible résolution donne lieu à une PSF plus étalée et en conséquence une plus grande largeur à mi-hauteur.	151
7.8	Méthode d'estimation de l'épaisseur de coupe de l'image. Un profil est tracé au niveau des lames inclinées d'un angle de 23° . Ce profil est ensuite ajusté par une fonction normale pour extraire la largeur à mi-hauteur.	152
8.1	Courbes de p-values du test de Wilcoxon en fonction de l'énergie pour les quatre conditions d'acquisition à l'ESRF. Les deux pics observés correspondent à l'énergie effective du faisceau.	157
8.2	Coefficients d'atténuation théoriques aux énergies effectives en fonction des coefficients mesurés au synchrotron. L'ajustement linéaire montre une excellente corrélation ($R^2 > 0.999$).	158
8.3	Nombres CT mesurés en SRCT à différentes doses en fonction des nombres CT théoriques. Les mesures ont été réalisées avec le fantôme des densités de référence CIRS. Les ajustements linéaires montrent une excellente exactitude des UH mesurées avec la théorie. Les écart-types sont trop faibles pour être visibles.	159
8.4	Nombres CT mesurés au CHU et à l'ESRF en fonction des nombres CT théoriques. Mesures réalisées avec le fantôme des densités de référence CIRS au CHU et à l'ESRF. Les écart-types sont trop faibles pour être visibles.. . . .	160
8.5	Coefficients d'atténuation relatifs à l'eau de différents tissus en fonction de l'énergie. Le coefficient de l'os varie particulièrement avec l'énergie [Inst 08].	161
8.6	Courbes de calibrations des nombres CT en fonction des densités relatives à l'eau obtenues avec la fantôme Catphan [®]	162
8.7	Nombres CT en fonction des coefficients d'atténuation linéique pour les matériaux du fantôme CIRS. Les paramètres d'ajustement montrent la linéarité de ces courbes de calibration.	163
8.8	Courbes de calibration théoriques et mesurées : Nombres CT en fonction des concentrations d'iode obtenus au CHU et à l'ESRF aux énergies correspondantes. La courbe théorique à 81 keV (vert en pointillé) est parfaitement superposée à celle de l'ESRF à l'énergie effective de 81 keV	164
8.9	Trois coupes CT axiales montrant les mires de résolution du fantôme Catphan [®] pour les trois acquisitions $ESRF_1$, $ESRF_5$ et CHU_{120kVp} . L'échelle de contraste des trois images est la même.	167
8.10	Fonctions de modulation de transfert, haut et bas contrastes, mesurées sur les images $ESRF_1$ et CHU_{120kVp}	168
8.11	Trois coupes CT axiales du module de bas contraste pour les trois acquisitions $ESRF_1$, $ESRF_5$ et CHU_{120kVp} . L'échelle de contraste des trois images a été égalisée.	170

9.1	Comparaison des protocoles d'imagerie effectués au CHU et à l'ESRF pour les patients 1 et 2. Le début de l'injection lente (160 <i>mL</i> à 0.5 <i>mg/mL</i> est marqué par la première flèche rouge(1)). La fin de l'injection lente constitue l'origine des temps et est indiqué par la seconde flèche rouge (2). Les acquisitions en gris foncé correspondent aux scanners 3D du volume entier du cerveau. Les acquisitions en gris clair correspondent aux images de suivi cinétique de 4 coupes centrées autour de l'isocentre au CHU et d'une seule coupe centrée à l'isocentre à l'ESRF.	176
9.2	Comparaison des protocoles d'imagerie effectués au CHU et à l'ESRF pour le patient 3. Le début de l'injection lente (160 <i>mL</i> à 0.5 <i>mg/mL</i> est marqué par la première flèche rouge(1)). La fin de l'injection lente constitue l'origine des temps et est indiqué par la seconde flèche rouge (2). Les acquisitions en gris foncé correspondent aux scanners 3D du volume entier du cerveau. Les acquisitions en gris clair correspondent aux images de suivi cinétique de 4 coupes centrées autour de l'isocentre au CHU et d'une seule coupe centrée à l'isocentre à l'ESRF.	176
9.3	Schéma illustrant les différences entre les images cinétiques du CHU et de l'ESRF. Quatre coupes de 5 <i>mm</i> d'épaisseur centrées autour de l'isocentre sont acquises au CHU. Une seule coupe de 2 <i>mm</i> d'épaisseur au niveau de l'isocentre est obtenue à l'ESRF. Une différence de l'ordre de 1 <i>mm</i> a lieu sur le positionnement de l'isocentre.	177
9.4	Images cinétiques interpolées acquises au scanner de radiothérapie du CHU pour les trois patients. Les images sont résolues unités Hounsfield (UH).	179
9.5	Images cinétiques acquises à l'ESRF en SRCT , re-dimensionnées et recalées sur les images du CHU pour les trois patients. Les images sont résolues en coefficients d'atténuation linéique (cm^{-1}).	180
9.6	Images cinétiques, moyennes et projections maximales converties en iode où sont visibles les différents contours tracés pour l'analyse quantitative des concentrations d'iode chez les trois patients.	182
9.7	Schéma illustrant les différences entre les images volumiques du CHU et de l'ESRF et les étapes de recalage. Les deux jeux d'images ne couvrent pas la même épaisseur du cerveau et ne sont pas dans le même système de coordonnées (a). Le recalage permet d'exprimer la position de l'isocentre dans le même système de coordonnées (b), ré-échantillonner et interpoler les images ESRF (c) afin d'obtenir une résolution égale aux images CHU et une épaisseur de coupe de 2.5 <i>mm</i> (d).	184
10.1	Images cinétiques acquises au scanner de radiothérapie du CHU et converties en concentrations d'iode absolues (<i>mg/mL</i>) pour le patient 1.	189
10.2	Images cinétiques acquises à l'ESRF en SRCT et converties en concentrations d'iode absolues (<i>mg/mL</i>) pour le patient 1.	189
10.3	Comparaison des courbes cinétiques des ROIs à l'ESRF et au CHU, pour la métastase traitée en SSRT (côté gauche) à l'ESRF du patient 1. Les barres d'erreur représentées correspondent à l'écart-type des valeurs de concentrations d'iode mesurée dans les pixels d'une ROI. Les courbes d'ajustement sont en traits pointillés. Les paramètres d'ajustement des courbes cinétiques par des lois exponentielles sont visibles au centre de l'image.	191

10.4	Comparaison des courbes cinétiques des ROIs à l'ESRF et au CHU, pour la métastase non traitée en SSRT (côté droit) à l'ESRF du patient 1. Les barres d'erreur représentées correspondent à l'écart-type des concentrations d'iode mesurées dans les pixels d'une ROI. Les courbes d'ajustement sont en traits pointillés. Les paramètres d'ajustement des courbes cinétiques par des lois exponentielles sont visibles au centre de l'image.	193
10.5	Histogrammes (densités) des paramètres d'ajustement par une loi mono-exponentielle décroissante des ROIs GTV et PTV traités en SSRT du patient 1. À gauche : Amplitude de l'exponentielle en mg/mL . À droite : constante de décroissance de l'exponentielle en min^{-1} (inverse de la constante de temps). La courbe rouge en pointillé représente la densité de probabilité. La courbe bleue correspond à l'ajustement de la densité par une fonction normale de moyenne μ et d'écart-type σ	195
10.6	Histogrammes (densités) des paramètres d'ajustement par une loi mono-exponentielle décroissante des ROIs GTV et PTV non traités en SSRT du patient 1. À gauche : Amplitude de l'exponentielle en mg/mL . À droite : constante de décroissance de l'exponentielle en min^{-1} (inverse de la constante de temps). La courbe rouge en pointillé représente la densité de probabilité. La courbe bleue correspond à l'ajustement de la densité par une fonction normale de moyenne μ et d'écart-type σ	196
10.7	Cartes des différences de concentration d'iode absolues en mg/mL au cours du temps du patient 1. Les images du CHU sont considérées comme la référence. Les zones correspondant aux contours PTV sont représentées en couleurs, le reste du cerveau est en niveau de gris.	197
10.8	Histogrammes en 3D : distribution des différences de concentration absolues en fonction du temps dans les PTVs du patient 1. À gauche : PTV traité en SSRT. À droite : PTV non traité en SSRT.	198
10.9	Images cinétiques acquises au scanner de radiothérapie du CHU et converties en concentrations d'iode absolues (mg/mL) pour le patient 2.	198
10.10	Images cinétiques acquises à l'ESRF en SRCT et converties en concentrations d'iode absolues (mg/mL) pour le patient 2.	199
10.11	Comparaison des courbes cinétiques des ROIs à l'ESRF et au CHU du patient 2. Les barres d'erreur représentées correspondent à l'écart-type des concentrations d'iode mesurées dans les pixels d'une ROI. Les courbes d'ajustement sont en traits pointillés. Les paramètres d'ajustement des courbes cinétiques par des lois exponentielles sont visibles au centre de l'image.	200
10.12	Histogrammes (densités) des paramètres d'ajustement par une loi mono-exponentielle décroissante des ROIs GTV et PTV traités en SSRT du patient 2. À gauche : Amplitude de l'exponentielle en mg/mL . À droite : constante de décroissance de l'exponentielle en min^{-1} (inverse de la constante de temps). La courbe rouge en pointillé représente la densité de probabilité. La courbe bleue correspond à l'ajustement de la densité par une fonction normale de moyenne μ et d'écart-type σ	202
10.13	Cartes des différences de concentration d'iode absolues en mg/mL au cours du temps du patient 2. Les images du CHU sont considérées comme la référence. La zone correspondant au contour PTV est représentée en couleurs, le reste du cerveau est en niveau de gris.	203

10.14	Histogrammes en 3D : distribution des différences de concentration absolues en fonction du temps dans le PTV du patient 2.	203
10.15	Images cinétiques acquises au scanner de radiothérapie du CHU et converties en concentrations d'iode absolues (mg/mL) pour le patient 3.	204
10.16	Images cinétiques acquises à l'ESRF en SRCT et converties en concentrations d'iode absolues (mg/mL) pour le patient 3.	204
10.17	Comparaison des courbes cinétiques des ROIs à l'ESRF et au CHU de la métastase traitée en SSRT du patient 3. Les barres d'erreur représentées correspondent à l'écart-type des concentrations d'iode mesurées dans les pixels d'une ROI. Les courbes d'ajustement sont en traits pointillés. Les paramètres d'ajustement des courbes cinétiques par des lois exponentielles sont visibles au centre de l'image.	205
10.18	Comparaison des courbes cinétiques des ROIs à l'ESRF et au CHU de la métastase non traitée en SSRT du patient 3. Les barres d'erreur représentées correspondent à l'écart-type des concentrations d'iode mesurées dans les pixels d'une ROI. Les courbes d'ajustement sont en traits pointillés. Les paramètres d'ajustement des courbes cinétiques par des lois exponentielles sont visibles au centre de l'image.	207
10.19	Histogrammes (densités) des paramètres d'ajustement par une loi mono-exponentielle décroissante des ROIs GTV et PTV traités en SSRT du patient 3. À gauche : Amplitude de l'exponentielle en mg/mL . À droite : constante de décroissance de l'exponentielle en min^{-1} (inverse de la constante de temps). La courbe rouge en pointillé représente la densité de probabilité. La courbe bleue correspond à l'ajustement de la densité par une fonction normale de moyenne μ et d'écart-type σ	208
10.20	Histogrammes (densités) des paramètres d'ajustement par une loi mono-exponentielle décroissante des ROIs GTV et PTV non traités en SSRT du patient 3. À gauche : Amplitude de l'exponentielle en mg/mL . À droite : constante de décroissance de l'exponentielle en min^{-1} (inverse de la constante de temps). La courbe rouge en pointillé représente la densité de probabilité. La courbe bleue correspond à l'ajustement de la densité par une fonction normale de moyenne μ et d'écart-type σ	209
10.21	Cartes des différences de concentration d'iode absolues en mg/mL au cours du temps du patient 3. Les images du CHU sont considérées comme la référence. Les zones correspondant aux contours PTV sont représentées en couleurs, le reste du cerveau est en niveau de gris.	210
10.22	Histogrammes en 3D : distribution des différences de concentration absolues en fonction du temps dans les PTVs du patient 3. À gauche : PTV traité en SSRT. À droite : PTV non traité en SSRT.	210
10.23	Cartes des différences de concentration d'iode absolues en mg/mL en fonction de la position de coupe (axe z en mm), du patient 1. Les images du CHU sont considérées comme la référence. Les zones correspondant aux contours PTV sont représentées en couleurs, le reste du cerveau est en niveau de gris.	211
10.24	Comparaison des moyennes de concentration d'iode mesurées dans le GTV et le PTV, au CHU et à l'ESRF sur les images volumiques (scan volumique) et cinétiques (scan cine). À gauche, les mesures sont effectuées dans le volume entier (3D) sur le scanner volumique. À droite, les mesures sont effectuées sur une coupe du scanner volumique à l'isocentre. Ces dernières mesures sont comparées aux mesures cinétiques.	212

10.25	Histogrammes (densités) des différences de concentration absolues, dans le volume 3D des ROIs GTV (en vert) et PTV traités en SSRT (en rouge) du patient 1, calculées par rapport au second scanner volumique après injection du CHU.	213
10.26	Histogrammes (densités) des différences de concentration absolues, dans le volume 3D des ROIs GTV (en vert) et PTV non traités en SSRT (en rouge) du patient 1, calculées par rapport au second scanner volumique après injection du CHU.	214
10.27	Cartes des différences de concentration d'iode absolues en mg/mL en fonction de la position de coupe (axe z en mm), du patient 2. Les images du CHU sont considérées comme la référence. Les zones correspondant aux contours PTV sont représentées en couleurs, le reste du cerveau est en niveau de gris.	215
10.28	Comparaison des moyennes de concentration d'iode mesurées dans le GTV et le PTV, au CHU et à l'ESRF sur les images volumiques (scan volumique) et cinétiques (scan cine). À gauche, les mesures sont effectuées dans le volume entier (3D) sur le scanner volumique. À droite, les mesures sont effectués sur une coupe du scanner volumique à l'isocentre. Ces dernières mesures sont comparées aux mesures cinétiques.	216
10.29	Histogrammes (densités) des différences de concentration absolues, dans le volume 3D des ROIs GTV (en vert) et PTV traités en SSRT (en rouge) du patient 2, calculées par rapport au second scanner volumique après injection du CHU.	217
10.30	Cartes des différences de concentration d'iode absolues en mg/mL en fonction de la position de coupe (axe z en mm), du patient 3. Les images du CHU sont considérées comme la référence. Les zones correspondant aux contours PTV sont représentées en couleurs, le reste du cerveau est en niveau de gris.	217
10.31	Comparaison des moyennes de concentration d'iode mesurées dans le GTV et le PTV, au CHU et à l'ESRF sur les images volumiques (scan volumique) et cinétiques (scan cine). À gauche, les mesures sont effectuées dans le volume entier (3D) sur le scanner volumique. À droite, les mesures sont effectués sur une coupe du scanner volumique à l'isocentre. Ces dernières mesures sont comparées aux mesures cinétiques.	218
10.32	Histogrammes (densités) des différences de concentration absolues dans le volume 3D des ROIs GTV (en vert) et PTV traités en SSRT (en rouge) du patient 3.	219
10.33	Histogrammes (densités) des différences de concentration absolues dans le volume 3D des ROIs GTV (en vert) et PTV non traités en SSRT (en rouge) du patient 3.	220
11.1	Distribution des doses d'irradiation pour les 5 modalités de traitements comparées : RC3D, RCMi, STEREO, SSRT, SSRT/PdCl.	229
11.2	Comparaison des caractéristiques physiques et des doses délivrées aux GTV et PTV.	231
11.3	Comparaison des caractéristiques physiques et dosimétriques aux organes à risque.	234
11.4	Comparaison des caractéristiques physiques et dosimétriques aux organes à risque (suite).	235
11.5	Comparaison des caractéristiques physiques et dosimétriques des doses délivrées aux GTVs et PTVs par patient.	237
11.6	Comparaison des caractéristiques physiques et dosimétriques aux organes à risque.	240
11.7	Comparaison des caractéristiques physiques et dosimétriques aux organes à risque (suite).	241

13.1	Cartographies des différences de concentration d'iode (entre images CHU et ESRF) segmentées par le TPS ISOgray (par pas de 1 <i>mg/L</i> par patient) pour toutes les coupes du PTV. Les contours GTV, PTV ainsi que le contour externe et l'os du crâne sont reportés sur les images.	253
13.2	Comparaisons des distributions de dose des deux plans de traitement réalisés en SSRT en se basant sur les images acquises à ESRF ou au CHU, pour les trois patients. Les distributions de dose sont illustrés pour les trois coupes axiale, sagittale et frontale à l'isocentre de la métastase.	254
13.3	Comparaisons des histogrammes dose-volume cumulés entre les deux plans de traitement réalisés en SSRT avec les deux jeux d'images différents (CHU et ESRF), pour les trois patients. Les courbes continues correspondent au plan de traitement SSRT de référence réalisé avec les images acquises au CHU (jour de recrutement). Les courbes en pointillés représentent le plan de traitement SSRT effectué avec les images acquises à l'ESRF (jour du traitement).	255
13.4	Comparaison des caractéristiques physiques et dosimétriques des doses délivrées aux GTV pour chacun des trois patients.	256
13.5	Comparaison des caractéristiques physiques et dosimétriques des doses délivrées aux PTV pour chacun des trois patients.	257
13.6	Comparaison des caractéristiques physiques et dosimétriques concernant les organes à risques pour chacun des trois patients.	259
13.7	Comparaison des caractéristiques physiques et dosimétriques concernant les organes à risques pour chacun des trois patients (suite).	260
13.8	Cartographies des différences de dose (en %) entre le CHU et l'ESRF pour les 3 patients pour toutes coupes du PTV.	262
13.9	Histogrammes des différences de dose (en %) par patient.	263
13.10	Cartes des indices γ calculés avec des tolérances de 3% sur la dose et 3 <i>mm</i> sur la distance pour les trois patients.	265
B.1	Patient 1, coupe 1. Colonne de gauche : comparaisons des courbes artérielles modélisées et mesurées pour les trois modèles d'ajustement testé : Gamma, Gamma avec recirculation et Hybride. Colonne de droite : comparaisons des courbes de concentrations tumorales mesurées et celles obtenues par convolution, de l'IRF avec chacune des trois fonctions artérielles modélisées.	284
B.2	Patient 3, coupe 1. Colonne de gauche : comparaisons des courbes artérielles modélisées et mesurées pour les trois modèles d'ajustement testé : Gamma, Gamma avec recirculation et Hybride. Colonne de droite : comparaisons des courbes de concentrations tumorales mesurées et celles obtenues par convolution, de l'IRF avec chacune des trois fonctions artérielles modélisées.	285
B.3	Patient 3, coupe 2. Colonne de gauche : comparaisons des courbes artérielles modélisées et mesurées pour les trois modèles d'ajustement testé : Gamma, Gamma avec recirculation et Hybride. Colonne de droite : comparaisons des courbes de concentrations tumorales mesurées et celles obtenues par convolution, de l'IRF avec chacune des trois fonctions artérielles modélisées.	286

B.4	Patient 4, coupe 2. Colonne de gauche : comparaisons des courbes artérielles modélisées et mesurées pour les trois modèles d'ajustement testé : Gamma, Gamma avec recirculation et Hybride. Colonne de droite : comparaisons des courbes de concentrations tumorales mesurées et celles obtenues par convolution, de l'IRF avec chacune des trois fonctions artérielles modélisées.	287
B.5	Patient 5, coupe 2, métastase 2. Colonne de gauche : comparaisons des courbes artérielles modélisées et mesurées pour les trois modèles d'ajustement testé : Gamma, Gamma avec recirculation et Hybride. Colonne de droite : comparaisons des courbes de concentrations tumorales mesurées et celles obtenues par convolution, de l'IRF avec chacune des trois fonctions artérielles modélisées.	288
B.6	Patient 6, coupe 2, métastase 2. Colonne de gauche : comparaisons des courbes artérielles modélisées et mesurées pour les trois modèles d'ajustement testé : Gamma, Gamma avec recirculation et Hybride. Colonne de droite : comparaisons des courbes de concentrations tumorales mesurées et celles obtenues par convolution, de l'IRF avec chacune des trois fonctions artérielles modélisées.	289
C.1	Histogrammes (densités) des différences de concentration absolues, en 2D à l'isocentre des ROIs GTV (en vert) et PTV traités en SSRT (en rouge) du patient 1, calculées par rapport au deuxième scanner volumique après injection du CHU.	292
C.2	Histogrammes (densités) des différences de concentration absolues, en 2D à l'isocentre des ROIs GTV (en vert) et PTV non traités en SSRT (en rouge) du patient 1, calculées par rapport au deuxième scanner volumique après injection du CHU.	292
C.3	Histogrammes (densités) des différences de concentration absolues, en 2D à l'isocentre des ROIs GTV (en vert) et PTV traités en SSRT (en rouge) du patient 2, calculées par rapport au deuxième scanner volumique après injection du CHU.	293
C.4	Histogrammes (densités) des différences de concentration absolues en 2D à l'isocentre des ROIs GTV (en vert) et PTV traités en SSRT (en rouge) du patient 3.	294
C.5	Histogrammes (densités) des différences de concentration absolues en 2D à l'isocentre des ROIs GTV (en vert) et PTV non traités en SSRT (en rouge) du patient 3.	294
D.1	Histogrammes (densités) des différences de concentration absolues, dans le volume 3D des ROIs GTV (en vert) et PTV traités en SSRT (en rouge) du patient 1, calculées par rapport au deuxième scanner volumique après injection du CHU.	296
D.2	Histogrammes (densités) des différences de concentration absolues, dans le volume 3D des ROIs GTV (en vert) et PTV non traités en SSRT (en rouge) du patient 1, calculées par rapport au deuxième scanner volumique après injection du CHU.	296
D.3	Histogrammes (densités) des différences de concentration absolues, dans le volume 3D des ROIs GTV (en vert) et PTV traités en SSRT (en rouge) du patient 2, calculées par rapport au deuxième scanner volumique après injection du CHU.	297

E.1	Balistique des faisceaux d'irradiation pour les différentes techniques de traitement comparées : (A) RC3D, 5 faisceaux coplanaires : antérieur, latérale gauche, oblique antérieur gauche, vertex et fronto-sus-orbitaire. (B) RCMI, 5 faisceaux coplanaires : 0°, 70°, 140°, 210° et 290°. (C) STEREO, cinq arcs entre 60° et 100° pour 5 angulations différentes de table : 10°, 50°, 270°, 310° et 350°. (D) SSRT en absence ou en présence de produit de contraste iodé, 10 faisceaux coplanaires : 10°, 50°, 90°, 120°, 150°, 190°, 230°, 270°, 300° et 330°.	300
E.2	Radio-anatomie de la métastase cérébrale du patient 1 (coupes à l'isocentre de la métastase). (A) IRM T1 avec gadolinium. (B) IRM T2 FLAIR. (C) Scanner dosimétrique après injection du produit de contraste iodé. (D) Segmentation des matériaux iodés dans le TPS ISOgray. (E-G) Dosimétrie de la STEREO. (H) Balistique du traitement STEREO, 3 arcs dynamiques correspondant à 3 angulations différentes de table : 50°, 270° et 310°. L'angulation couverte par chaque arc s'étalait de 210° à 330° pour l'arc 1 et de 30° à 150° pour les arcs 2 et 3. Le collimateur multi-lames était tourné en position 270°. (I-K) Dosimétrie pour la SSRT en présence de produit de contraste iodé (SSRT/PdCI). (L) Balistique du traitement SSRT/PdCI, 10 faisceaux coplanaires : 10°, 40°, 80°, 130°, 160°, 190°, 220°, 260°, 310° et 340°.	301
E.3	Radio-anatomie de la métastase cérébrale du patient 2 (coupes à l'isocentre de la métastase). (A) IRM T1 avec gadolinium. (B) IRM T2 FLAIR. (C) Scanner dosimétrique après injection du produit de contraste iodé. (D) Segmentation des matériaux iodés dans le TPS ISOgray. (E-G) Dosimétrie de la STEREO. (H) Balistique du traitement STEREO, 5 arcs dynamiques correspondant à 5 angulations différentes de table : 10°, 50°, 270°, 310° et 350°. L'angulation couverte par chaque arc s'étalait de 30° à 130° pour les arcs 1 et 2, de 30° à 70° pour l'arc 3, de 270° à 0° pour l'arc 4 et de 230° à 330° pour l'arc 5. Le collimateur multi-lames était tourné en position 270°. (I-K) Dosimétrie pour la SSRT en présence de produit de contraste iodé (SSRT/PdCI). (L) Balistique du traitement SSRT/PdCI, 5 faisceaux coplanaires : 0°, 30°, 60°, 80° et 330°.	302
E.4	Radio-anatomie de la métastase cérébrale du patient 3 (coupes à l'isocentre de la métastase). (A) IRM T1 avec gadolinium. (B) IRM T2 FLAIR. (C) Scanner dosimétrique après injection du produit de contraste iodé. (D) Segmentation des matériaux iodés dans le TPS ISOgray. (E-G) Dosimétrie de la STEREO. (H) Balistique du traitement STEREO, 4 arcs dynamiques correspondant à 4 angulations différentes de table : 50°, 270°, 310° et 355°. L'angulation couverte par chaque arc s'étalait de 30° à 130° pour l'arc 1, de 60° à 120° pour l'arc 2, de 80° à 130° pour l'arc 3 et de 250° à 330° pour l'arc 4. Le collimateur multi-lames était tourné en position 270°. (I-K) Dosimétrie pour la SSRT en présence de produit de contraste iodé (SSRT/PdCI). (L) Balistique du traitement SSRT/PdCI, 10 faisceaux coplanaires : 10°, 40°, 80°, 120°, 160°, 190°, 220°, 260°, 300° et 340°.	303

- E.5 Radio-anatomie de la métastase cérébrale du patient 4 (coupes à l'isocentre de la métastase). (A) IRM T1 avec gadolinium. (B) IRM T2 FLAIR. (C) Scanner dosimétrique après injection du produit de contraste iodé. (D) Segmentation des matériaux iodés dans le TPS ISOgray. (E-G) Dosimétrie de la STEREO. (H) Balistique du traitement STEREO, 4 arcs dynamiques correspondant à 4 angulations différentes de table : 10° , 50° , 270° et 310° . L'angulation couverte par chaque arc s'étalait de 30° à 130° pour les arcs 1 et 2 et de 230° à 330° pour les arcs 3 et 4. Le collimateur multilames était tourné en position 270° . (I-K) Dosimétrie pour la SSRT en présence de produit de contraste iodé (SSRT/PdCI). (L) Balistique du traitement SSRT/PdCI, 8 faisceaux coplanaires : 0° , 50° , 90° , 130° , 180° , 230° , 270° , et 310° 304

Liste des tableaux

4.1	Résumé des caractéristiques des métastases des patients recrutés pour l'étude du premier protocole d'injection (protocole 1). Le symbole (') est utilisé quand un patient a deux métastases dans le champ de vue étudié.	73
4.2	Résumé des caractéristiques des métastases des patients recrutés pour l'étude du second protocole d'injection (protocole 2). Le symbole (') est utilisé quand un patient a deux métastases dans le champ de vue étudié.	74
4.3	Deux séries de mesures de concentrations d'iode par rayonnement synchrotron, et les nombres CT (UH) correspondant à 80 et 120 kV_p , mesurés avec le scanner <i>GE LightSpeed</i> de radiothérapie du CHU de Grenoble. Les écart-types sur les mesures des concentrations d'iode au synchrotron sont inférieurs à 10^{-3} mg/mL	82
5.1	Concentrations d'iode moyennes et maximales mesurées dans des ROI métastases des patients recrutés dans le protocole 1. Le symbole (') est utilisé quand un patient a deux métastases dans le champ de vue étudié.	102
5.2	Concentrations d'iode moyennes et maximales mesurées dans des ROI métastases des patients recrutés dans le protocole 2. Le symbole (') est utilisé quand un patient a deux métastases dans le champ de vue étudié.	103
5.3	Écarts relatifs des concentrations d'iode, mesurés à chaque temps suivant la fin de l'injection lente, par rapport à la moyenne de ces concentrations. t_1 , t_2 et t_3 correspondent à 2.5, 7 et 12.5 minutes respectivement après la fin de la seconde injection du protocole 1.	104
5.4	Écarts relatifs des concentrations d'iode, mesurés à chaque temps suivant la fin de l'injection lente, par rapport à la moyenne de ces concentrations. t_1 , t_2 , t_3 , t_4 et t_5 correspondent à 2, 5, 8, 13 et 18 minutes respectivement après la fin de la seconde injection du protocole 2.	107
5.5	Paramètres d'ajustements (amplitudes et constantes de temps) des concentrations d'iode moyennes, du protocole 1, au cours du temps par une loi exponentielle. Les concentrations prédites par le modèle exponentiel sont comparées aux concentrations d'iode mesurées sur le dernier scanner volumique injecté ($t \simeq 26$ minutes). Les erreurs données sont les écart-types de valeurs de concentrations dans la ROI considérée. . .	107

5.6	Paramètres d'ajustements (amplitudes et constantes de temps) des concentrations d'iode moyennes, du protocole 2, au cours du temps par une loi exponentielle. Les concentrations prédites par le modèle exponentiel sont comparées aux concentrations d'iode mesurées sur le dernier scanner volumique injecté. Les erreurs données sont les écart-types de valeurs de concentrations dans la ROI considérée.	108
5.7	Paramètres de perfusion moyens et écart-types mesurés dans les métastases et la matière grise (MG) des patients du protocole 1. Les valeurs données sont les moyennes sur toutes les coupes imagées pour tous les patients.	108
5.8	Paramètres de perfusion moyens et écart-types mesurés dans les métastases et la matière grise (MG) des patients du protocole 2. Les valeurs données sont les moyennes sur toutes les coupes imagées pour tous les patients.	108
5.9	Résultats de la corrélation linéaire statistique entre les paramètres de perfusion (CBF, CBV, MTT, PS et E) et les concentrations d'iode pour le protocole 2. r est le coefficient de corrélation linéaire de Pearson-Bravais et α est l'intervalle de confiance 95%. La p-value du test était inférieure à 10^{-8} pour tous les paramètres. Les coefficients de corrélation les plus élevés sont observés pour le CBV et le PS.	110
7.1	Paramètres d'acquisition des images de fantômes de qualité au CHU et à l'ESRF. . .	141
7.2	Fantôme CIRS : composition chimique des matériaux équivalents aux tissus (en pourcentages massiques), masses volumiques (g/cc) et densités électroniques relatives à l'eau (RED). Valeurs données par le constructeur.	143
8.1	Nombres CT mesurés (UH_{mes}) en tomодensitométrie synchrotron et CHU comparés aux nombres CT théoriques (UH_{th}) pour différents tissus du fantôme CIRS. Les UH mesurées en SRCT avec 14.5 cm de PMMA ($ESRF_1$) sont comparées avec les UH théoriques à l'énergie effective égale à 81 keV. Les UH mesurées au CHU à 120 kV _p sont comparées aux UH théoriques à 80 keV	160
8.2	Concentrations d'iode mesurées en SRCT pour différentes valeurs de dose.	163
8.3	Dimensions des pixels mesurées et théoriques pour les différentes acquisitions au CHU et en SRCT. La taille du pixel est mesurée en comptant le nombre de pixels sur une distance connue du fantôme Catphan®.	164
8.4	Valeurs mesurées du bruit des images selon les deux définitions pour les différentes acquisitions.	165
8.5	Valeurs du bruit calculées à partir du bruit de l'acquisition référence $ESRF_1$ selon une loi de décroissance en \sqrt{N}	166
8.6	Valeurs d'uniformité des nombres UH selon les deux définitions pour les différentes acquisitions.	166
8.7	Résolutions des différentes acquisitions relevées en visualisant les mires de résolution du fantôme Catphan®.	167
8.8	Valeurs de la fonction de modulation de transfert à 2, 10, 50 et 90% données en paires de lignes par mm pour toutes les acquisitions.	168
8.9	Épaisseur de coupe mesurée avec le fantôme Catphan® pour différentes acquisitions. L'épaisseur nominale est indiquée pour la comparaison.	169

8.10	Nombre d'objets de bas contraste visualisés subjectivement en modifiant le fenêtrage des images.	170
8.11	Rapports contraste sur bruit de la résolution à bas contraste mesurés sur le plus gros objet (1%) du module CTP515 du fantôme Catphan [®]	170
9.1	Paramètres d'acquisition des images tomographiques des patients pour la quantification et le suivi d'iode au cours du temps à l'ESRF et au CHU. RPF : Rétroprojection filtrée. Les paramètres non applicables (épaisseur de PMMA) ou inconnus (constructeur) des images CHU sont remplis par un tiret (-).	175
11.1	Contraintes de dose aux organes à risque considérés dans l'étude.	226
11.2	Indices de comparaison dosimétrique par technique.	230
11.3	Comparaison des fractions des volumes irradiés du tronc cérébral et du chiasma.	233
11.4	Comparaison des indices de comparaison dosimétrique par technique et par patient.	238
12.1	Nombre de faisceaux et incidences par patient.	247
13.1	Volumes et diamètres des isodoses 50 pour chacun des trois patients.	258
13.2	Volumes et diamètres des isodoses 70 pour chacun des trois patients.	258
13.3	Indices de comparaisons dosimétrique pour chacun des trois patients.	258
13.4	Pourcentage des points qui passent le critère de gamma inférieur à 1 pour les quatre combinaisons différents des critères ΔD et Δd , pour chacun des trois patients.	264

Résumé Le traitement des gliomes de haut grade représente un réel défi médical. Les techniques de thérapies actuelles sont principalement à visée palliative et leur efficacité est limitée. De nombreuses stratégies thérapeutiques sont explorées pour trouver un traitement curatif. La radiothérapie stéréotaxique par rayonnement synchrotron (SSRT) est une technique innovante dont le principe repose sur l'accumulation sélective d'un élément lourd (Z élevé) dans la tumeur, suivie d'une irradiation stéréotaxique avec un faisceau monochromatique de rayons X, de faible énergie (50-100 keV), issus d'une source synchrotron. Une augmentation de la dose déposée localement dans la tumeur est obtenue grâce au renforcement de l'effet photoélectrique dans ces conditions. Cette thèse s'inscrit dans le cadre des essais cliniques de phase I et II de la SSRT menés sur des métastases cérébrales, au synchrotron européen à Grenoble. Une injection systémique d'un agent de contraste iodé et un faisceau synchrotron de 80 keV sont utilisés lors de ces essais. L'efficacité de la SSRT repose directement sur la concentration de l'agent de contraste iodé accumulé dans la tumeur, sa stabilité au cours du temps et sa reproductibilité chez le même patient. L'objectif principal de ce travail a été d'évaluer et de modéliser les concentrations d'iode moyennes atteintes dans des métastases cérébrales, d'une part, et d'appréhender les impacts dosimétriques, engendrés par les variations spatiales et temporelles de ces concentrations sur le traitement des patients, d'autre part. Un protocole d'imagerie scanner a été conçu spécifiquement pour cette étude afin de permettre le suivi, temporel et spatial, des concentrations d'iode et l'extraction des paramètres de perfusion cérébrale dans une métastase cérébrale. Une méthodologie d'analyse expérimentale et une modélisation théorique de la bio-distribution d'iode dans des métastases cérébrales ont été développées. Un modèle mathématique reliant les concentrations d'iode aux paramètres de perfusion a été établi, dans le but de prédire les concentrations d'iode chez chaque patient et de réduire la durée du protocole de suivi. La reproductibilité de la prise de contraste a été caractérisée chez des patients à dix jours d'intervalle. Les impacts dosimétriques des écarts de concentrations d'iode observés sur les plans de traitement en SSRT ont été analysés. Ces derniers ont été comparés aux plans de traitement obtenus avec différentes techniques de pointe en radiothérapie afin d'évaluer les performances dosimétriques de la SSRT.

Abstract Gliomas treatment is still a challenging disease in medicine. Available treatments are mainly palliative and their efficiency is limited. Since years, many therapeutic strategies have been explored to find a cure. Synchrotron stereotactic radiotherapy (SSRT) is an innovative treatment combining the selective accumulation of heavy elements in tumours with stereotactic irradiations using monochromatic medium energy x-rays from a synchrotron source. A localised dose enhancement in brain tumours is obtained due to the reinforced photoelectric absorption in these conditions. This thesis takes part in the framework of phase I/II clinical trials, which are underway at the European Synchrotron Radiation Facility in Grenoble, France. These trials are realised on human brain metastasis using venous infusion of iodinated contrast agents and a 80 keV X-ray beam. The radiation dose enhancement depends on the amount of iodine in the tumour, its time course and its reproducibility for each patient. The aim of this work was to evaluate and model the amounts of iodine concentrations reached in brain metastasis, and to analyse the dosimetric deviations caused by spatial and temporal variations of these concentrations during the treatments. A CT cine scan protocol was designed especially for this study in order to extract quantitative iodine concentrations and associated brain perfusion parameters in human brain metastasis, as key parameters for treatment feasibility and quality. An experimental analysis methodology and a theoretical model of iodine biodistribution were developed. A mathematical relationship between iodine concentrations and perfusion parameters was established in order to estimate these concentrations for each patient in the future and to reduce the imaging dose, associated to the prolonged imaging acquisition time. The reproducibility of iodine uptake between the CT planning scan day and the treatment day was assessed (~ 10 days interval). The impact of iodine concentration variations on reference SSRT dosimetries was analysed. Finally, SSRT treatment plans were compared to those obtained with different cutting-edge radiotherapy techniques in order to evaluate dosimetric performances of SSRT.